

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040387**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.26

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(21) Номер заявки
201890337

(22) Дата подачи заявки
2016.08.01

(54) КОНСТРУКЦИИ АНТИТЕЛА К FLT3 И CD3

(31) **62/199,944; 62/290,861**

(32) **2015.07.31; 2016.02.03**

(33) **US**

(43) **2018.07.31**

(86) **PCT/EP2016/068319**

(87) **WO 2017/021362 2017.02.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭМДЖЕН РИСЕРЧ (МЮНИК) ГМБХ
(DE)**

(72) Изобретатель:
**Раум Тобиас, Пендциалек Йохен,
Блюмель Клаудиа, Ботт Франциска,
Дальхофф Кристоф, Хоффманн
Патрик, Нарвольд Элизабет, Муенз
Маркус, Брозни Йоханнес, Куфер
Питер, Фриедрих Маттхиас, Раттел
Бенно, Богнер Памела, Волф Андреас,
Помпе Сорнелиус (DE)**

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

(56) MICHAEL DURBEN ET AL.:
"Characterization of a Bispecific FLT3 X CD3
Antibody in an Improved, Recombinant Format for the
Treatment of Leukemia", MOLECULAR THERAPY,
vol. 23, no. 4, 12 January 2015 (2015-01-12), pages
648-655, XP055250941, GB ISSN: 1525-0016, DOI:
10.1038/mt.2015.2, whole document, especially the
Abstract; Figures 1-2; Table 1; page 650, right-hand
column, lines 6-18

M. HOFMANN ET AL.: "Generation,
selection and preclinical characterization of an Fc-
optimized FLT3 antibody for the treatment of myeloid
leukemia", LEUKEMIA, vol. 26, no. 6, 1 June
2012 (2012-06-01), pages 1228-1237, XP055041249,
ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2011.372, whole
document, especially Figures 1b, 6b
WO-A2-2008119567
WO-A1-2016016859

(57) Изобретение относится к конструкции биспецифического антитела, содержащей первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен полинуклеотид, кодирующий указанную конструкцию антитела, вектор, содержащий указанный полинуклеотид, и клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная указанным полинуклеотидом или вектором. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ получения указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению, медицинское применение указанной конструкции антитела и набор, содержащий указанную конструкцию антитела.

040387 B1

040387 B1

Настоящее изобретение относится к конструкции биспецифического антитела, содержащей первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены полинуклеотид, кодирующий указанную конструкцию антитела, вектор, содержащий указанный полинуклеотид, и клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная указанным полинуклеотидом или вектором. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены способ получения указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению, медицинское применение указанной конструкции антитела и набор, содержащий указанную конструкцию антитела.

Область техники

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенное злокачественное гематологическое заболевание, которое является наиболее распространенным типом острого лейкоза, диагностируемым у взрослых. ОМЛ представляет приблизительно треть всех лейкозов с зарегистрированными в 2013 г. только в Соединенных Штатах ориентировочно 14 500 новых случаями и отличается неудовлетворительными общими уровнями выживаемости. На протяжении последних тридцати лет наблюдались незначительные улучшения стандарта лечения пациентов с ОМЛ. Однако недавние открытия в области молекулярной и клеточной биологии радикально преобразили наше понимание гематопоза у человека как в норме, так и при заболеваниях. Был идентифицирован ряд играющих ключевые роли элементов, вовлеченных в патогенез заболевания, которые могут быть исследованы в качестве потенциально актуальных мишеней. Одним из таких активирующих "запускающих" генов, как правило, мутированным приблизительно в 30% случаев ОМЛ, является FLT3.

Fms-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3), также известная как киназа печени плода 2 (FLK-2), киназа стволовых клеток человека 1 (SCK-1) или антиген кластера дифференцировки (CD135) представляет собой гематопоэтическую рецепторную тирозинкиназу, которая была клонирована двумя независимыми группами в 1990-х гг. Ген FLT3, расположенный у человека на хромосоме 13q12, кодирует белок рецепторной тирозинкиназы класса III, гомологичный другим представителям семейства класса III, в том числе рецептору фактора стволовых клеток (с-KIT), рецептору макрофагального колониестимулирующего фактора (FMS) и рецептору тромбоцитарного фактора роста (rTGF).

При связывании с лигандом FLT3 рецептор FLT3 подвергается гомодимеризации, таким образом обеспечивая аутофосфорилирование специфических остатков тирозина в околочембранном домене и нисходящую активацию через пути PI3K/Akt, MAPK и STAT5. FLT3, соответственно, играет критически важную роль в контроле пролиферации, выживания и дифференцировки нормальных гематопоэтических клеток.

FLT3 человека экспрессируется в CD34+CD38-гематопоэтических стволовых клетках (HSC), а также в подгруппе дендритных клеток-предшественников. Экспрессия FLT3 может также детектироваться в мультипотентных клетках-предшественниках, таких как CD34+CD38+CD45RA-CD123^{low} общий миелоидный предшественник (CMP), CD34+CD38+CD45RA+CD123^{low} предшественники гранулоцитов и моноцитов (GMP) и CD34+CD38+CD10+CD19- общие лимфоидные клетки-предшественники (CLP). Интересно, что экспрессия FLT3 практически отсутствует в CD34+CD38-CD45RA-CD123-клетках-предшественниках мегакариоцитов и эритроцитов (MEP). Экспрессия FLT3, соответственно, в основном ограничена ранними миелоидными и лимфоидными клетками-предшественниками, и некоторая экспрессия наблюдается в линиях более зрелых моноцитарных клеток. Указанный ограниченный паттерн экспрессии FLT3 резко контрастирует с паттерном экспрессии лиганда FLT3, который экспрессируется в большинстве гематопоэтических тканей и предстательной железе, почках, легких, толстой кишке и сердце. Благодаря указанным варьирующим паттернам экспрессии экспрессия FLT3 представляет собой определяющий скоростной этап при определении тканеспецифичности сигнальных путей FLT3.

Наиболее распространенной мутацией FLT3 при ОМЛ является внутренняя tandemная дупликация FLT3 (FLT3-ITD), которая обнаруживается у 20-38% пациентов с цитогенетически нормальным ОМЛ. Мутации FLT3-ITD возникают, когда происходит дупликация и вставка части кодирующей последовательности околочембранного домена в ориентации "от головы к хвосту". Мутации FLT3 не были идентифицированы у пациентов с хроническим лимфоидным лейкозом (ХЛЛ), неходжкинской лимфомой и множественной миеломой, что предполагает выраженную специфичность для заболевания ОМЛ. Активация мутантного FLT3 обычно наблюдается при всех подтипах FAB, однако она значимо увеличена у пациентов с ОМЛ, характеризующимся FAB M5 (моноцитарный лейкоз), тогда как подтипы FAB M2 и M6 (гранулоцитарный или эритроидный лейкоз) значимо реже ассоциированы с активацией FLT3, на уровне нормальных паттернов экспрессии FLT3.

У незначительного процента пациентов с ОМЛ (5-7%) наблюдаются мутации одной аминокислоты в тирозинкиназном домене FLT3 (FLT3 TKD), чаще всего в положении D835 или в некоторых случаях T842 или I836; у еще меньшего числа пациентов (~1%) содержатся мутации в околочембранном домене FLT3, вовлекающие остатки 579, 590, 591 и 594. Пациенты с ОМЛ, отличающимся мутантным FLT3-ITD, страдают агрессивной формой заболевания, характеризующейся ранним рецидивом и неудовлетворительной выживаемостью, тогда как на общую выживаемость и бессобытийную выживаемость наличие

мутаций FLT3-TKD значимо не влияет. Кроме того, пациенты с ОМЛ, у которых присутствует мутация FLT3-ITD и одновременно присутствуют мутации TET2 или DNMT3A, имеют неблагоприятный общий профиль риска по сравнению с пациентами с ОМЛ, отличающимся мутантным FLT3-ITD при TET2 или DNMT3A дикого типа, что подчеркивает клиническую и биологическую гетерогенность ОМЛ.

Как мутации FLT3-ITD, так и мутации FLT3 TKD индуцируют лиганд-независимую активацию FLT3, приводящую к нисходящей активации пути Ras/MAPK и путей PI3K/Akt. Однако нисходящие сигнальные пути, ассоциированные с любой из мутаций, отличаются главным образом преимущественной активацией STAT5 за счет FLT3-ITD, что приводит к увеличению потенциала пролиферации и aberrантной регуляции путей репарации ДНК.

Независимо от мутационного статуса FLT3, фосфорилирование FLT3 с очевидностью происходит более чем у двух третей пациентов с ОМЛ, а FLT3 экспрессируется более чем в 80% бластов ОМЛ и у ~0% всех пациентов с ОМЛ, что делает его привлекательной терапевтической мишенью, ассоциированной с патогенезом заболевания при выборке значительного размера.

Ряд низкомолекулярных ингибиторов был предложен в качестве привлекательных вариантов терапии для пациентов с ОМЛ с мутациями FLT3. Первые полученные ингибиторы тирозинкиназы (TKI) FLT3 характеризовались отсутствием селективности, эффективности и неблагоприятными фармакокинетическими свойствами. Были разработаны более новые и более селективные агенты, чтобы справиться с указанными проблемами; однако их эффективность была ограниченной в результате возникновения вторичной резистентности.

Несколько ранних FLT3 TKI включали наряду с прочими мидостаурин (PKC412), лестауртиниб (CEP-701), сунитиниб (SUI1248) и сорафениб (BAY 43-9006). Частота ответа в исследованиях фазы I и фазы II на указанные мультикиназные направленные агенты у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ ограничена предположительно ввиду их неспособности обеспечивать эффективное ингибирование FLT3 без дозolimитирующей токсичности. Квизартиниб (AC220) был разработан в качестве FLT3 TKI второго поколения с высокой селективностью в отношении FLT3 дикого типа и FLT3-ITD и продемонстрировал преимущество, в частности, в перитрансплантационных условиях в когорте пациентов более раннего возраста. Однако вторичные мутации FLT3, идентифицированные у пациентов с рецидивирующим заболеванием, которые получали квизартиниб, подчеркивают необходимость разработки лучших терапевтических стратегий для пациентов с ОМЛ, подтверждая при этом валидность FLT3 как терапевтической мишени.

Ряд направленных агентов был протестирован у пациентов с ОМЛ, страдающих заболеванием *de novo*, рецидивирующим/рефрактерным или вторичным заболеванием.

Эпигенетический сайленсинг генов-супрессоров опухолевого роста играет важную роль в патогенезе заболевания ОМЛ, и ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMT), такие как азацитидин и децитабин, обеспечивали некоторый клинический успех. Кроме того, недавняя идентификация мутаций, влияющих на посттрансляционные модификации гистонов (например, мутаций EZH2 и ASXL1), или метилирование ДНК (например DNMT3A, TET2, IDH1/2) в подгруппе пациентов с ОМЛ, привела к разработке различных вариантов терапии, в том числе ингибиторов EZH2, DOT1L, IDH1/2 наряду с HDAC и ингибиторами протеасом. Однако результаты доклинических исследований многих из указанных соединений в клетках ОМЛ предполагают, что указанные ингибиторы могут изменять фенотип и генную экспрессию, характерные для гематопозитической дифференцировки, а не обуславливать непосредственную цитотоксичность для бластов ОМЛ. Соответственно, сохраняется выраженная неудовлетворенная медицинская потребность в идентификации новых мишеней/способов для борьбы с ОМЛ и обеспечения направленного лизиса бластных клеток ОМЛ. Другие кандидатные терапевтические средства для ОМЛ включают ингибиторы киназы Atp2a, в том числе AMG 900, и ингибиторы polo-подобных киназ, которые играют важную роль при прогрессе клеточного цикла.

Стандартом лечения пациентов с ОМЛ остается химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, когда это возможно. Однако возникновение рецидивов/рефрактерности у значительного большинства получавших лечение пациентов является основанием для поиска дополнительных способов терапии. Идентификация и описание нескольких специфических для лейкоза антигенов наряду с более ясным пониманием иммуноопосредованных эффектов "трансплантат против лейкоза" создали предпосылки для разработки иммуномодулирующих стратегий борьбы со злокачественными гематологическими новообразованиями, обзор которых приведен в нескольких статьях.

Гемтузумаб озогамидин (GO) представляет собой конъюгат антитело/лекарственное средство, направленный против CD33, универсального маркера поверхности миелоидных клеток. GO был отозван с рынка после проведения рандомизированных испытаний, не показавших улучшения исходов при терапии GO. Тем не менее, имеется потребность в повторной оценке GO при ОМЛ, и было начато несколько испытаний для тщательной оценки эффективности и токсичности GO. Другие биологические агенты против ОМЛ включают линтузумаб (SGN-33), гуманизованное моноклональное антитело против CD33 в неконъюгированной форме или конъюгированное с радиоактивным висмутом, и SL-401, состоящий из ИЛ-3 человека, соединенного с дифтерийным токсином, для нагрузки рецептора ИЛ-3, который сверхэкспрессируется в большинстве бластов ОМЛ. Моноклональные антитела следующего поколения, наце-

ленные как на опухолеассоциированный антиген, так и на эффекторные цитолитические Т-клетки, включают AMG 330 (биспецифический Т-клеточный активатор или молекула BiTE, нацеленная на CD33) и MGD006, переориентирующаяся молекула с двойной аффинностью, которая связывается с CD123 и CD3.

Недавний успех при применении несущих химерный антигенный рецептор Т-клеток при рефрактерном ХЛЛ и остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) создал предпосылки для разработки специфических в отношении миелоидных клеток CAR-Т-клеток, в том числе терапии на основе CD123 CAR-Т и CD33 CAR-Т. Был предпринят также ряд усилий, направленных на получение вакцин на основе дендритных клеток, а также комбинации с ингибиторами блокады контрольных точек, для улучшения исходов терапии.

Также были получены терапевтические антитела против FLT3. Терапия антителами считается более эффективной, при низкой вероятности развития механизмов вторичной резистентности, поскольку антитело направлено против внеклеточного домена FLT3, менее склонного к мутациям по сравнению с внутриклеточным киназным доменом. Применение антитела Imclone, IMC-EB10, оценивали у пациентов с рецидивирующим ОМЛ в исследовании фазы I, однако указанное исследование было прекращено ввиду отсутствия эффективности (ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT00887926). Соответственно сохраняется настоятельная необходимость осуществления оценки применения моноклональных антител второго поколения, в том числе биспецифических антител, при лечении ОМЛ.

Поскольку по-прежнему существует потребность в дополнительных доступных вариантах для лечения гематологических заболеваний, связанных с экспрессией FLT3, в настоящем документе предложены способы и средства для решения указанной проблемы в виде конструкции биспецифического антитела, содержащей связывающий домен, направленный на FLT3 на поверхности опухолевых целевых клеток, и второй связывающий домен, направленный на CD3 на поверхности Т-клеток.

Соответственно согласно первому аспекту согласно настоящему изобретению предложена конструкция биспецифического антитела, содержащая первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, при этом указанный первый связывающий домен связывается с эпитопом FLT3, который расположен во внеклеточной области FLT3, согласно последовательностям SEQ ID NO: 801-804.

Следует отметить, что в настоящем документе термины в единственном числе, в том числе с определением "указанный(ая, ое)" включают соответствующие формы множественного числа, если из контекста явным образом не следует иное. Соответственно, например, при упоминании "реагента" включены один или более различных таких реагентов, а при упоминании "(указанного) способа" включены эквивалентные этапы и способы, известные специалистам в данной области техники, которые могут представлять собой модифицированные способы или служить заменой способов согласно описанию в настоящем документе.

Если не указано иное, предполагается, что термин "по меньшей мере", предвещающий ряд элементов, относится к каждому элементу в серии. Специалистам в данной области техники известны многие эквиваленты специфических вариантов реализации настоящего изобретения согласно описанию в настоящем документе, или такие эквиваленты могут быть определены с применением не более чем рутинных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены настоящим изобретением.

Термин "и/или" в любых разделах настоящего документа включает значения "и", "или" и "все или любые другие комбинации элементов, объединяемых указанным термином".

Термин "приблизительно" или "примерно" в настоящем документе означает величины в пределах $\pm 20\%$, предпочтительно в пределах $\pm 15\%$, более предпочтительно в пределах $\pm 10\%$, и наиболее предпочтительно в пределах $\pm 5\%$ определенного значения или диапазона.

В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, за исключением случаев, когда контекст подразумевает иное, термин "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащие", подразумевает включение указанного целочисленного значения или этапа, или группы целочисленных значений или этапов, однако не исключает любое другое целочисленное значение или этап, или группу целочисленных значений или этапов. В настоящем документе термин "содержащий" может быть заменен на термин "охватывающий" или "включающий" или иногда на термин "имеющий".

В настоящем документе "состоящий из" исключает любые элементы, этапы или ингредиенты, не указанные в элементе формулы изобретения. В настоящем документе термин "состоящий по существу из" не исключает материалов или этапов, которые существенным образом не влияют на основные и новые заявленные в формуле изобретения характеристики.

Во всех случаях в настоящем документе любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" может быть заменен любым из двух других терминов.

Термин "конструкция антитела" относится к молекуле, структура и/или функция которой основана(ы) на структуре и/или функции антитела, например полноразмерной или целой молекулы иммуноглобулина. Таким образом, конструкция антитела способна к связыванию со специфической мишенью или антигеном. Кроме того, конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением удовлетворяет

минимальным структурным требованиям для антитела, которые обеспечивают связывание мишени. Указанное минимальное требование может, например, быть определено как присутствие по меньшей мере трех областей CDR легких цепей (т.е. CDR1, CDR2 и CDR3 из VL-области) и/или трех областей CDR тяжелых цепей (т.е. CDR1, CDR2 и CDR3 из VH-области), предпочтительно всех шести областей CDR. Антитела, на которых основаны конструкции в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, моноклональные, рекомбинантные, химерные, деиммунизированные, гуманизированные антитела и антитела человека.

В определение "конструкций антитела" в соответствии с настоящим изобретением входят полно-размерные или целые антитела, включающие также антитела верблюдовых и другие иммуноглобулиновые антитела, полученные с применением биотехнологических способов или процессов, или способов или процессов для конструирования белков. Указанные полноразмерные антитела могут представлять собой, например, моноклональные, рекомбинантные, химерные, деиммунизированные, гуманизированные антитела и антитела человека. Также в определение "конструкций антитела" входят фрагменты полноразмерных антител, такие как VH, VHH, VL, (s)dAb, Fv, Fd, Fab, Fab', F(ab')₂ или "r-IgG" ("полуантитело"). Конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением могут также представлять собой модифицированные фрагменты антител, называемые также вариантами антител, такие как scFv, ди-scFv или би(с)-scFv, scFv-Fc, scFv-"застежка", scFab, Fab2, Fab3, диатела, одноцепочечные диатела, тандемные диатела (Tandab), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, "минитела", примером которых является структура, приведенная ниже: (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂, ((scFv)₂-CH3+CH3), ((scFv)₂-CH3) или (scFv-CH3-scFv)₂, мультитела, такие как триатела или тетраатела, и однодоменные антитела, такие как нанотела или однодоменные антитела всего с одним переменным доменом, который может быть представлен доменом VHH, VH или VL, которые специфически связывают антиген или эпитоп независимо от других переменных областей или доменов.

Связывающий домен может, как правило, содержать переменную область легкой цепи (VL) антитела и переменную область тяжелой цепи (VH) антитела; однако он не должен содержать их обе. Fd-фрагменты, например, содержат две VH-области и часто до некоторой степени сохраняют антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Дополнительные примеры форматов фрагментов антител, вариантов антител или связывающих доменов включают (1) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, содержащий домены VL, VH, CL и CH1; (2) F(ab')₂ фрагмент, бивалентный фрагмент содержащий два Fab-фрагмента, соединенные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) Fd-фрагмент, содержащий два домена VH и CH1; (4) Fv-фрагмент, содержащий домены VL и VH одного плеча антитела, (5) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который содержит домен VH; (6) выделенная определяющая комплементарность область (CDR) и (7) одноцепочечный Fv (scFv), причем последний является предпочтительным (например, происходящий из библиотеки scFv). Примеры вариантов реализации конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением описаны, например, в WO 00/006605, WO 2005/040220, WO 2008/119567, WO 2010/037838, WO 2013/026837, WO 2013/026833, US 2014/0308285, US 2014/0302037, WO 2014/144722, WO 2014/151910 и WO 2015/048272.

Кроме того, определение термина "конструкция антитела" включает моновалентные, бивалентные и поливалентные/мультивалентные конструкции и, соответственно, моноспецифические конструкции, специфически связывающиеся только с одной антигенной структурой, а также биспецифические и полиспецифические/мультиспецифические конструкции, которые специфически связывают более чем одну антигенную структуру, например две, три или более, посредством отдельных связывающих доменов. Кроме того, определение термина "конструкция антитела" включает молекулы, состоящие из единственной полипептидной цепи, а также молекулы, состоящие из более чем одной полипептидной цепи, при этом указанные цепи могут быть либо идентичными (гомодимеры, гомотримеры или гомоолигомеры), либо разными (гетеродимер, гетеротример или гетероолигомер). Примеры представленных выше идентифицированных антител и их вариантов или производных описаны в том числе в источниках: Harlow and Lane, *Antibodies a laboratory manual*, CSHL Press (1988); Using *Antibodies: a laboratory manual*, CSHL Press (1999); Kontermann and Dübel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010; Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009.

Конструкции антитела согласно настоящему изобретению представляют собой предпочтительно "полученные *in vitro* конструкции антитела". Указанный термин относится к конструкции антитела в соответствии с представленным выше определением, переменная область которой полностью или частично (например, по меньшей мере одна область CDR) получена без применения иммунных клеток, например, с применением фагового дисплея *in vitro*, белкового чипа или любого другого способа, позволяющего протестировать способность кандидатных последовательностей к связыванию с антигеном. Указанный термин, соответственно, предпочтительно исключает последовательности, полученные исключительно путем геномной реаранжировки в иммунной клетке животного. "Рекомбинантное антитело" представляет собой антитело, полученное посредством применения технологии рекомбинантной ДНК или генетического конструирования.

Термин "моноклональное антитело" (mAb) или "конструкция моноклонального антитела" в настоящем документе относится к антителу, полученному из популяции, по существу, гомогенных антител, т.е.

индивидуальные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризаций, амидирований), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела высокоспецифичны, отличаясь направленностью против единственного антигенного сайта или детерминанты на антигене, в отличие от стандартных (поликлональных) составов с антителами, которые, как правило, включают разные антитела, направленные против разных детерминант (или эпитопов). Помимо специфичности преимущество моноклональных антител заключается в том, что они синтезируются гибридной культурой, и поэтому не содержат загрязняющих примесей других иммуноглобулинов. Модификатор "моноклональные" указывает на характер антитела, по существу полученного из гомогенной популяции антител, и не должен быть истолкован как определяющий получение антитела каким-либо конкретным способом.

Для получения моноклональных антител может применяться любая техника, обеспечивающая продуцирование антител непрерывными культурами линий клеток. Например, моноклональные антитела для применения могут быть получены гибридным способом, впервые описанным в источнике: Koehler et al., *Nature*, 256: 495 (1975), или могут быть получены с применением методов рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). Примеры дополнительных техник для получения моноклональных антител человека включают триомную технику, гибридную технику на основе В-клеток человека (Kozbor, *Immunology Today* 4 (1983), 72) и EBV-гибридную технику (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96).

Затем может проводиться скрининг гибридом с применением стандартных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и поверхностный плазмонный резонанс (BIAcore™), для идентификации одной или более гибридом, которые продуцируют антитело, которое специфически связывается с заданным антигеном. В качестве иммуногена может применяться любая форма релевантного антигена, например рекомбинантный антиген, встречающиеся в природе формы, любые их варианты или фрагменты, а также соответствующий антигенный пептид. Поверхностный плазмонный резонанс, используемый в системе BIAcore, может применяться для увеличения эффективности фаговых антител, которые связываются с эпитопом целевого антигена, такого как FLT3 или CD3-эпсилон (Schier, *Human Antibodies Hybridomas* 7 (1996), 97-105; Malmberg, *J. Immunol. Methods* 183 (1995), 7-13).

Другой пример способа получения моноклональных антител представлен скринингом экспрессионной библиотеки белков, например, библиотек фагового дисплея или рибосомного дисплея. Фаговый дисплей описан, например, в источниках: Ladner et al., патент США № 5223409; Smith (1985) *Science* 228:1315-1317, Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991) и Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991).

Помимо применения библиотек дисплея релевантный антиген может применяться для иммунизации не являющегося человеком животного, например грызуна (такого как мышь, хомяк, кролик или крыса). Согласно одному варианту реализации в организме указанного, не являющегося человеком животного содержится по меньшей мере часть гена иммуноглобулина человека. Например, возможно конструирование линий мышей, дефицитных по продуцированию антител мыши, с большими фрагментами локусов Ig (иммуноглобулина) человека. С применением гибридной технологии могут быть получены и выбраны антигенспецифические моноклональные антитела, происходящие из генов с требуемой специфичностью. См., например, XENOMOUSE™, Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096 и WO 96/33735.

Моноклональное антитело может также быть получено от не являющегося человеком животного, а затем модифицировано, например гуманизировано, деиммунизировано, химеризовано и т.п., с применением техник рекомбинантной ДНК, известных в данной области техники. Примеры модифицированных конструкций антитела включают гуманизированные варианты не принадлежащих человеку антител, антитела "с созревшей аффинностью" (см., например, Hawkins et al., *J. Mol. Biol.* 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., *Biochemistry* 30, 10832-10837 (1991)) и мутантные антитела с измененной эффекторной функцией (функциями) (см., например, патент США 5648260, Kontermann and Dübel (2010), см. выше, и Little (2009), см. выше).

В иммунологии аффинное созревание известно как процесс, посредством которого В-клетки продуцируют антитела с увеличенной аффинностью в отношении антигена в ходе иммунного ответа. При повторных воздействиях тем же антигеном у хозяина продуцируются антитела, обладающие последовательно повышающимися показателями аффинности. Как и в случае естественного прототипа, аффинное созревание *in vitro* основано на принципах мутаций и отбора. Аффинное созревание *in vitro* успешно применялось для оптимизации антител, конструкций антитела и фрагментов антител. Случайные мутации в области CDR вводят с применением радиации, химических мутагенов или допускающей ошибки ПЦР. Кроме того, генетическое разнообразие может быть увеличено посредством перестановки цепей. Два или три раунда мутаций и отбора с применением способов дисплея, таких как фаговый дисплей, обычно обеспечивают получение фрагментов антител, обладающих показателями аффинности у нижних границ наномолярного диапазона.

Предпочтительный тип вариаций конструкций антитела в результате замен аминокислот включает замену одного или более остатков гипервариабельной области исходного антитела (например, гуманизированное антитело или антитело человека). Обычно итоговый вариант/варианты, выбранные для дальнейшей разработки, обладают улучшенными биологическими свойствами относительно исходного антитела, из которого они получены. В удобном способе получения таких вариантов с заменами задействовано аффинное созревание с применением фагового дисплея. Вкратце, в несколько сайтов гипервариабельной области (например, 6-7 сайтов) вводят мутации с получением всех возможных замен аминокислот в каждом сайте. Полученные таким образом варианты антитела представлены на частицах нитевидного фага в моновалентном и слитом с продуктом гена III фага M13 виде, упакованном в каждую частицу. Затем проводят скрининг биологической активности вариантов в форме фагового дисплея (например, сродства к связыванию) согласно описанию в настоящем документе. Для идентификации кандидатных сайтов гипервариабельной области для модификации может проводиться аланинсканирующий мутагенез с целью идентификации остатков гипервариабельной области, которые вносят значимый вклад в связывание антигена. Согласно альтернативному или дополнителю варианту может быть благоприятным проведение анализа кристаллической структуры комплекса антиген-антитело для идентификации точек контакта между связывающим доменом и, например, FLT3 человека. Такие контактные остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены в соответствии с предложенными согласно настоящему изобретению техниками. После получения таких вариантов проводят скрининг панели вариантов согласно описанию в настоящем документе, и антитела с наилучшими характеристиками по оценке в одном или более релевантных анализах могут быть выбраны для дальнейших разработок.

Моноклональные антитела и конструкции антитела согласно настоящему изобретению, в частности, включают "химерные" антитела (иммуноглобулины), часть тяжелой и/или легкой цепи которых идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи(ей) идентична(ы) или гомологична(ы) соответствующим последовательностям в антителах, происходящие из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они демонстрируют требуемую биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). В настоящем документе представляющие интерес химерные антитела включают "приматизированные" антитела, содержащие вариабельный домен антигенсвязывающих последовательностей, происходящих из примата, не являющегося человеком (например, обезьян Старого света, человекообразных обезьян и т.п.) и последовательности константной области человека. Были описаны различные способы получения химерных антител. См. например, источники: Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda et al., Nature 314:452, 1985, Cabilly et al., патент США № 4816567; Boss et al., патент США № 4816397; Tanaguchi et al., EP 0171496; EP 0173494; и GB 2177096.

Антитело, конструкция антитела, фрагмент антитела или вариант антитела могут также быть модифицированы посредством специфического удаления Т-клеточных эпитопов человека (способом, называемым "деиммунизацией") с применением методов, описанных, например, в WO 98/52976 или WO 00/34317. Вкратце, может быть проведен анализ вариабельных доменов тяжелых и легких цепей антитела на наличие пептидов, которые связываются с МНС класса II; указанные пептиды представляют собой потенциальные Т-клеточные эпитопы (согласно определению в WO 98/52976 и WO 00/34317). Для детекции потенциальных Т-клеточных эпитопов может применяться метод компьютерного моделирования, называемый "нанизыванием пептидов"; кроме того, по базе данных связывающих пептидов МНС класса II человека может быть проведен поиск мотивов, присутствующих в последовательностях VH и VL, согласно описанию в WO 98/52976 и WO 00/34317. Указанные мотивы связываются с любыми из 18 основных аллотипов DR МНС класса II, и, соответственно, представляют собой потенциальные Т-клеточные эпитопы. Детектированные потенциальные Т-клеточные эпитопы могут быть элиминированы путем замены незначительного числа остатков аминокислот в вариабельных доменах, или, предпочтительно, путем замен одиночных аминокислот. Как правило, осуществляют консервативные замены. Часто, однако не исключительно, может применяться аминокислота, характерная для некоторого положения в последовательностях антител зародышевой линии человека. Последовательности зародышевой линии человека описаны, например, в источниках: Tomlinson, et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 776-798; Cook, G.P. et al. (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; и Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638. Каталог V BASE представляет собой обширный каталог последовательностей вариабельных областей иммуноглобулинов человека (составители: Tomlinson, LA. et al., MRC Centre for Protein Engineering, Кембридж, Великобритания). Указанные последовательности могут применяться в качестве источника последовательностей человека, например, каркасных областей и областей CDR. Могут также применяться консенсусные каркасные области человека, например, согласно описанию в патенте США № 6300064.

"Гуманизированные" антитела, конструкции антитела, их варианты или фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие антигенсвязывающие субпоследовательности антител) представляют собой антитела или иммуноглобулины, состоящие в основном из последовательностей человека, которые содержат (а) минимальную(ые) последовательность(и), происходящую(ие) из не принадлежащего человеку

иммуноглобулина. В основном, гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины человека (реципиентное антитело), в которых остатки гипервариабельной области (также CDR) реципиента заменены на остатки из гипервариабельной области (донорного антитела) не являющегося человеком вида (например, грызуна), такого как мышь, крыса, хомяк или кролик, обладающей требуемой специфичностью, аффинностью и потенциалом. В некоторых случаях остатки Fv каркасной области (FR) иммуноглобулина человека заменяют на соответствующие не принадлежащие человеку остатки. Кроме того, "гуманизированные антитела" в настоящем документе могут также содержать остатки, который не обнаруживаются ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Указанные модификации осуществляют для дополнительного уточнения и оптимизации действия антител. Гуманизированное антитело может также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Более подробную информацию можно найти в источниках: Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., *Nature*, 332: 323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596 (1992).

Гуманизированные антитела или их фрагменты могут быть получены путем замены последовательностей вариабельного домена Fv, которые прямо не вовлечены в связывание антигена, на эквивалентные последовательности из вариабельных доменов Fv человека. Примеры способов получения гуманизированных антител или их фрагментов предложены в источниках: Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Oi et al. (1986) *BioTechniques* 4:214; и US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 5859205; и US 6407213. Указанные способы включают выделение, манипуляции и экспрессию последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют, полностью или частично, вариабельные домены Fv иммуноглобулинов, по меньшей мере из одной из тяжелых или легких цепей. Такие нуклеиновые кислоты могут быть получены из гибридомы, продуцирующей антитело к заранее заданной мишени, согласно описанию выше, а также из других источников. Рекомбинантная ДНК, кодирующая молекулу гуманизированного антитела, может затем быть клонирована в подходящий экспрессионный вектор.

Гуманизированные антитела могут также быть получены с применением трансгенных животных, таких как мыши, которые экспрессируют гены тяжелых и легких цепей человека, однако неспособны экспрессировать эндогенные гены тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов мыши. У Winter описан пример способа прививки области CDR, который может применяться для получения гуманизированных антител согласно описанию в настоящем документе (Патент США № 5225539). Любые из областей CDR конкретного антитела человека могут быть заменены по меньшей мере частью не принадлежащей человеку области CDR, или только некоторые из указанных областей CDR могут быть заменены не принадлежащими человеку областями CDR. Необходимой является только замена некоторого числа областей CDR, обеспечивающая связывание гуманизированного антитела с заранее заданным антигеном.

Гуманизированное антитело может быть оптимизировано путем введения консервативных замен, замен консенсусных последовательностей, замен последовательностей зародышевой линии и/или обратных мутаций. Такие измененные молекулы иммуноглобулина могут быть получены с применением любых из ряда техник, известных в данной области техники (например, Teng et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80: 7308-7312, 1983; Kozbor et al., *Immunology Today*, 4: 7279, 1983; Olsson et al., *Meth. Enzymol.*, 92: 3-16, 1982, и EP 239400).

Термин "антитело человека", "конструкция антитела человека" и "связывающий домен человека" включает антитела, конструкции антитела и связывающие домены, содержащие области антител, такие как вариабельные и константные области или домены, которые по существу соответствуют последовательностям иммуноглобулинов зародышевой линии человека, известным в данной области техники, включая, например, описанные Kabat et al. (1991) (см. выше). Антитела, конструкции антитела или связывающие домены человека согласно настоящему изобретению могут включать остатки аминокислот, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, введенные путем случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro*, или путем соматической мутации *in vivo*), например, в областях CDR, и, в частности, в CDR3. В антителах, конструкциях антитела или связывающих доменах человека по меньшей мере в одном, двух, трех, четырех, пяти или более положениях может быть произведена замена на остаток аминокислоты, который не закодирован в последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека. Определение антител, конструкций антитела и связывающих доменов человека в настоящем документе также охватывает полностью принадлежащие человеку антитела, которые включают только не являющиеся искусственно и/или генетически измененными принадлежащие человеку последовательности антител, поскольку указанные последовательности могут быть получены с применением таких технологий или систем, как Xenomouse.

Согласно некоторым вариантам реализации конструкции антитела согласно настоящему изобретению представляют собой "выделенные" или "по существу чистые" конструкции антитела. "Выделенные" или "по существу чистые", в отношении описания конструкций антитела согласно описанию в настоящем документе, означает конструкцию антитела, которая была идентифицирована, отделена от и/или выделена из компонента среды ее получения. Предпочтительно указанная конструкция антитела не содержит или по существу не содержит связей со всеми другими компонентами среды ее получения. Загрязняющие компоненты среды ее получения, происходящие, например, из рекомбинантных трансфици-

рованных клеток, представляют собой материалы, как правило, препятствующие диагностическому или терапевтическому применению полипептида, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковоподобные или небелковоподобные растворенные вещества. Конструкции антитела могут, например, составлять по меньшей мере приблизительно 5%, или по меньшей мере приблизительно 50% по массе от общего содержания белка в заданном образце. Предполагается, что выделенный белок может составлять от 5 до 99,9% по массе от общего содержания белка, в зависимости от обстоятельств. Значимо более высокая концентрация полипептида может быть достигнута за счет применения индуцируемого промотора или обеспечивающего высокий уровень экспрессии промотора, таким образом, чтобы при получении обеспечивать повышенные уровни концентрации указанного полипептида. Определение включает получение конструкции антитела в широком спектре организмов и/или клеток-хозяев, известных в данной области техники. Согласно предпочтительным вариантам реализации конструкцию антитела очищают (1) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней последовательности аминокислот путем применения секвенатора с вращающимся стаканом, или (2) до гомогенности посредством ДСН-ПААГ в невосстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением окрашивания кумасси голубым или, предпочтительно, серебром. Обычно, однако, выделенную конструкцию антитела получают путем проведения по меньшей мере одного этапа очищения.

Термин "связывающий домен" в контексте настоящего изобретения характеризует домен, который (в частности) связывается/ взаимодействует с заданным целевым эпитопом или заданным целевым сайтом/распознает заданный целевой эпитоп или заданный целевой сайт на целевых молекулах (антигенах), в данном случае: FLT3 и CD3, соответственно. Структура и функция указанного первого связывающего домена (распознавание FLT3), и предпочтительно также структура и/или функция второго связывающего домена (распознавание CD3) основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или целой молекулы иммуноглобулина. В соответствии с настоящим изобретением первый связывающий домен характеризуется присутствием трех CDR легких цепей (т.е. CDR1, CDR2 и CDR3 из VL-области) и/или трех CDR тяжелых цепей (т.е. CDR1, CDR2 и CDR3 из VH-области). Второй связывающий домен предпочтительно также удовлетворяет минимальным структурным требованиям для антитела, которые обеспечивают связывание мишени. Более предпочтительно второй связывающий домен содержит по меньшей мере три области CDR легких цепей (т.е. CDR1, CDR2 и CDR3 из VL-области) и/или три области CDR тяжелых цепей (т.е. CDR1, CDR2 и CDR3 из VH-области). Предусмотрено получение или возможность получения указанного первого и/или второго связывающих доменов с применением методов фагового дисплея или скрининга библиотек, а не путем прививания последовательностей CDR из уже существующего (моноклонального) антитела на скаффолд.

В соответствии с настоящим изобретением связывающие домены находятся в форме одного или более полипептидов. Такие полипептиды могут включать белковоподобные части и не белковоподобные части (например, химические линкеры или химические агенты для перекрестного связывания, такие как глутаральдегид). Белки (в том числе их фрагменты, предпочтительно биологически активные фрагменты, и пептиды, обычно содержащие менее чем 30 аминокислот) содержат две или более аминокислот, соединенные между собой посредством ковалентной пептидной связи (с образованием цепи аминокислот). Термин "полипептид" в настоящем документе описывает группу молекул, которая, как правило, состоит из более чем 30 аминокислот. Полипептиды могут также образовывать мультимеры, такие как димеры, тримеры и высшие олигомеры, т.е. состоящие из более чем одной молекулы полипептид. Молекулы полипептидов, образующие такие димеры, тримеры и т.п., могут быть идентичными или неидентичными. Соответствующие структуры высшего порядка из таких мультимеров, следовательно, называются гомо- или гетеродимерами, гомо- или гетеротримерами и т.п. Примером гетеромультимера является молекула антитела, которая во встречающейся в природе форме состоит из двух идентичных легких полипептидных цепей и двух идентичных тяжелых полипептидных цепей. Термины "пептид", "полипептид" и "белок" также относятся к естественным образом модифицированным пептидам/полипептидам/белкам, причем указанная модификация осуществляется, например, путем посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. "Пептид", "полипептид" или "белок" в настоящем документе может также быть химически модифицирован, например, пегилирован. Такие модификации хорошо известны в данной области техники и описаны ниже в настоящем документе.

Предпочтительно, связывающий домен, который связывается с FLT3, и/или связывающий домен, который связывается с CD3, представляет(ют) собой связывающие домены человека. Антитела и конструкции антитела, содержащие по меньшей мере один связывающий домен человека, позволяют избежать некоторых проблем, ассоциированных с антителами или конструкциями антител, содержащих не принадлежащие человеку вариабельные и/или константные области, например, области грызунов (например, мыши, крысы, хомяка или кролика). Присутствие таких происходящих от грызунов белков может приводить к быстрому выведению антител или конструкций антитела, или может приводить к генерации иммунного ответа против указанного антитела или конструкции антитела у пациента. Чтобы избежать применения происходящих от грызунов антител или конструкций антитела, могут быть получены антитела/конструкции антитела человека или полностью принадлежащие человеку, путем введения грызуну обеспечивающих функцию антитела человека элементов, таким образом, что указанный грызун проду-

цирует полностью принадлежащие человеку антитела.

Возможность клонировать и реконструировать локусы человека размером несколько мегабаз в хромосомах YAC и вводить их в зародышевую линию мышей обеспечивает эффективный способ определения функциональных компонентов очень больших или грубо картированных локусов, а также получения полезных моделей заболевания человека. Кроме того, применение такой технологии замены локусов мыши на их эквиваленты у человека может обеспечивать уникальную информацию для понимания экспрессии и регуляции генных продуктов человека в ходе развития, их коммуникации с другими системами и их вовлеченности в индукцию и прогрессирование заболевания.

Важное практическое применение такой стратегии представлено "гуманизацией" гуморальной иммунной системы мыши. Введение локусов иммуноглобулина (Ig) человека мышам, у которых были инактивированы эндогенные гены Ig, обеспечивает возможность изучения механизмов, лежащих в основе запрограммированной экспрессии и сборки антител, а также их роли в развитии В-клеток. Кроме того, такая стратегия может обеспечивать идеальный источник для получения полностью принадлежащих человеку моноклональных антител (mAb)-важной вехи на пути реализации перспектив терапии антителами при заболеваниях человека. Ожидается, что полностью принадлежащие человеку антитела или конструкции антитела будут минимизировать иммуногенные и аллергические реакции, характерные для mAb-антител мыши или дериватизированных mAb мыши, и, соответственно, увеличивать эффективность и безопасность вводимых антител/конструкций антител. Можно ожидать, что применение полностью принадлежащих человеку антител или конструкций антитела будет обеспечивать существенное преимущество при лечении хронических и рецидивирующих заболеваний человека, таких как воспаление, аутоиммунитет и раковые заболевания, которые требуют неоднократного введения соединений.

Один из способов достижения указанной цели заключался в конструировании линий мышей, дефицитных по продуцированию антител мыши, с большими фрагментами локусов Ig человека; предположительно у таких мышей будет продуцироваться большой репертуар антител человека в отсутствие антител мыши. Большие фрагменты Ig человека обеспечивают сохранение значительного разнообразия переменных генов, а также надлежащей регуляции продуцирования и экспрессии антител. Используя механизмы обеспечения разнообразия и выбора антител у мышей и отсутствие иммунологической толерантности к белкам человека, воспроизводимый указанными линиями мышей репертуар антител человека должен обеспечивать выработку высокоаффинных антител против любого представляющего интерес антигена, в том числе против антигенов человека. С применением гибридомной технологии можно с легкостью получить и отобрать антиген-специфические моноклональные антитела (mAb) человека с требуемой специфичностью. Указанная общая стратегия была продемонстрирована при получении первых линий мышей XenoMouse (см. Green et al. *Nature Genetics* 7:13-21 (1994)). Линии XenoMouse были сконструированы с применением дрожжевых искусственных хромосом (YAC), содержащих фрагменты в конфигурации зародышевой линии размером 245 Кб и 190 Кб локуса тяжелой цепи и локуса легкой цепи человека, соответственно, которые содержали последовательности коровых переменных и константных областей. Указанные содержащие Ig человека YAC оказались совместимы с системой как реаранжировки, так и экспрессии антител у мышей, и были способны заменять инактивированные гены Ig мыши, на что указывала их способность индуцировать развитие В-клеток с получением репертуара полностью принадлежащих человеку антител, сходных с репертуаром взрослого человека и образованием антиген-специфических mAb человека. Указанные результаты также предполагали, что введение частей локусов Ig человека большего размера, содержащих большее число V-генов, дополнительные регуляторные элементы и константные области Ig человека, могут воспроизводить по существу полный репертуар, характерный для гуморального ответа человека на инфекцию и иммунизацию. Недавно исследование Green с соавторами было расширено, с изучением введения более чем приблизительно 80% репертуара антител человека путем введения, фрагментов YAC в конфигурации зародышевой линии с локусами тяжелых цепей и локусами легких цепей человека размером несколько Мб, соответственно. См. Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и заявку на патент США сер. № 08/759620.

Получение мышей XenoMouse дополнительно обсуждается и описывается в заявках на патент США сер. № 07/466008; сер. № 07/610515; сер. № 07/919297; сер. № 07/922649; сер. № 08/031801; сер. № 08/112848; сер. № 08/234145; сер. № 08/376279; сер. № 08/430938; сер. № 08/464584; сер. № 08/464582; сер. № 08/463191; сер. № 08/462837; сер. № 08/486853; сер. № 08/486857; сер. № 08/486859; сер. № 08/462513; сер. № 08/724752; и сер. № 08/759620; патентах США №№ 6162963; 6150584; 6114598; 6075181 и 5939598, и патентах Японии № 3068180 В2, № 3068506 В2 и № 3068507 В2. См. также источники: Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и Green and Jakobovits J. *Exp. Med.* 188:483-495 (1998), EP 0463151 В1, WO 94/02602, WO 96/34096, WO 98/24893, WO 00/76310 и WO 03/47336.

Согласно альтернативному подходу, другие, в том числе GenPharm International, Inc., использовали способ "минилокусов". В способе минилокусов экзогенный локус Ig имитируют путем включения фрагментов (индивидуальных генов) из локуса Ig. Соответственно, из одного или более генов VH, одного или более генов DH, одного или более генов JH, константной области мю-цепи и второй константной области (предпочтительно, константной области гамма-цепи) формируют конструкцию для встраивания в организм животного. Указанный подход описан в патенте США № 5545807, выданном Surani et al., и в патен-

тах США №№ 5545806; 5625825; 5625126; 5633425; 5661016; 5770429; 5789650; 5814318; 5877397; 5874299 и 6255458, выданных Lonberg и Kay, в патентах США №№ 5591669 и 6023.010, выданных Krimpenfort; и в патентах США № 5612205; № 5721367 и № 5789215, выданных Berns et al.; в патенте США № 5643763, выданном Choi и Dunn, и в заявке GenPharm International на патент США сер. № 07/574748, сер. № 07/575962, сер. № 07/810279, сер. № 07/853408, сер. № 07/904068, сер. № 07/990860, сер. № 08/053131, сер. № 08/096762, сер. № 08/155301, сер. № 08/161739, сер. № 08/165699, сер. № 08/209741. См. также EP 0546073 B1, WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 и WO 98/24884 и патент США № 5981175. См. также источники: Taylor et al. (1992), Chen et al. (1993), Tuailon et al. (1993), Choi et al. (1993), Lonberg et al. (1994), Taylor et al. (1994) и Tuailon et al. (1995), Fishwild et al. (1996).

Kigin также было продемонстрировано получение антител человека от мышей, в организм которых были введены, путем опосредованного микроклетками слияния, большие фрагменты хромосом или целые хромосомы. См. заявки на европейский патент № 773288 и № 843961. Xenex Biosciences разрабатывает технологию, потенциально применимую для получения антител человека. В указанной технологии мышам SCID вводят для восполнения лимфатические клетки человека, например, В и/или Т-клетки. Затем мышам иммунизируют антигеном, и у них может развиваться иммунный ответ против указанного антигена. См. патенты США № 5476996; № 5698767 и № 5958765.

Ответы, опосредованные антителами человека против антител мыши (НАМА) привели к получению в данной отрасли химерных или иным образом гуманизированных антител. Ожидается, однако, что будут наблюдаться определенные опосредованные антителами человека против химерных антител (НАСА) ответы, в частности, при хроническом или неоднократном введении доз указанного антитела. Соответственно, желательно получить конструкции антитела, содержащие связывающий домен человека против FLT3 и связывающий домен человека против CD3, для устранения проблем и/или эффектов опосредованного НАМА или НАСА ответа.

Термины "(в частности) связывается с", "(в частности) распознает", "(в частности) направленный на" и "(в частности) вступает в реакцию с" означают, в соответствии с настоящим изобретением, что связывающий домен взаимодействует или взаимодействует в частности с заданным эпитопом или заданным целевым сайтом на целевых молекулах (антигенах), в данном случае, FLT3 и CD3 соответственно.

Термин "эпитоп" относится к сайту на антигене, с которым специфически связывается связывающий домен, такой как антитело или иммуноглобулин, или производное, фрагмент или вариант антитела или иммуноглобулина. "Эпитоп" обладает антигенностью и, соответственно, эпитоп иногда также обозначается в настоящем документе терминами "антигенная структура" или "антигенная детерминанта". Соответственно, связывающий домен представляет собой "сайт взаимодействия с антигеном". Также считается, что указанное связывание/взаимодействие определяет "специфическое распознавание".

"Эпитопы" могут быть образованы как непрерывной последовательностью аминокислот, так и не являющейся непрерывной последовательностью аминокислот, сближаемых за счет третичной укладки белка. "Линейный эпитоп" представляет собой эпитоп, первичная последовательность аминокислот которого содержит распознаваемый эпитоп. Линейный эпитоп, как правило, включает по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 аминокислоты, а чаще по меньшей мере 5, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7 аминокислот, например, от приблизительно 8 до приблизительно 10 аминокислот, расположенных в уникальной последовательности.

"Конформационный эпитоп", в отличие от линейного эпитопа, представляет собой эпитоп, отличающийся тем, что первичная последовательность аминокислот, составляющих указанный эпитоп, не является единственным определяющим распознаваемым компонентом эпитопа (например, эпитоп, отличающийся тем, что его первичная последовательность аминокислот не обязательно распознается связывающим доменом). Как правило, конформационный эпитоп содержит большее число аминокислот, чем линейный эпитоп. При распознавании конформационных эпитопов связывающий домен распознает трехмерную структуру антигена, предпочтительно, пептид или белок, или его фрагмент (в контексте настоящего изобретения антигенная структура для одного из связывающих доменов расположена в белке FLT3). Например, при укладке молекулы белка с образованием трехмерной структуры определенные аминокислоты и/или полипептидный остов, образующий конформационный эпитоп, тесно сближаются, что позволяет антителу распознать указанный эпитоп. Способы определения конформации эпитопов включают, не ограничиваясь перечисленными, рентгеновская кристаллография, двумерная ядерная магнитно-резонансная (2D-ЯМР) спектроскопия и сайт-направленное спиновое мечение, и электронная парамагнитно-резонансная (ЭПР) спектроскопия.

Способ картирования эпитопов описан ниже. В том случае, если область (непрерывный аминокислотный отрезок) белка FLT3 человека меняют/заменяют на соответствующую область не принадлежащего человеку и не принадлежащего примату антигена FLT3 (например, FLT3 мыши, однако могут также быть допустимы другие FLT3, например курицы, крысы, хомяка, кролика и т.п.), ожидается, что будет происходить уменьшение связывания связывающего домена, если только указанный связывающий домен не отличается перекрестной-реактивностью в отношении используемого не принадлежащего человеку и не принадлежащего примату FLT3. Указанное уменьшение предпочтительно составляет по меньшей мере

ре 10, 20, 30, 40 или 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60, 70 или 80% и наиболее предпочтительно 90, 95 или даже 100% по сравнению со связыванием с соответствующей областью в белке FLT3 человека, при допущении, что связывание с соответствующей областью в белке FLT3 человека составляет 100%. Предусмотрена экспрессия вышеупомянутых химер FLT3 человека/не принадлежащего человеку FLT3 в клетках CHO. Также предусмотрена возможность слияния химер FLT3 человека/не принадлежащего человеку FLT3 с трансмембранным доменом и/или цитоплазматическим доменом другого мембраносвязанного белка, такого как EpCAM, см. примеры 1 и 2.

Согласно альтернативному или дополнительному способу картирования эпитопов может быть получено несколько усеченных версий внеклеточного домена FLT3 человека для определения специфической области, которая распознается связывающим доменом. В указанных усеченных версиях разные внеклеточные домены/субдомены или области FLT3 пошагово удаляют, начиная с N-конца. Приведены усеченные версии FLT3, которые получали и применяли в контексте настоящего изобретения. Предусмотрена возможность экспрессии усеченных версий FLT3 в клетках CHO. Также предусмотрена возможность слияния усеченных версий FLT3 с трансмембранным доменом и/или цитоплазматическим доменом другого мембраносвязанного белка, такого как EpCAM. Также предусмотрена возможность включения в усеченные версии FLT3 сигнального пептидного домена на N-конце, например, сигнального пептида, происходящего из сигнального пептида тяжелой цепи IgG мыши. Также предусмотрена возможность включения в усеченные версии FLT3 домена v5 на N-конце (после сигнального пептида), который позволяет верифицировать их корректную экспрессию на поверхности клеток, ожидается, что в случае будет происходить уменьшение или утрата связывания тех усеченных версий FLT3, которые уже не включают область FLT3, распознаваемую связывающим доменом. Указанное уменьшение связывания составляет предпочтительно по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50%; более предпочтительно - по меньшей мере 60, 70, 80% и наиболее предпочтительно 90, 95 или даже 100%, при допущении, что связывание полного белка FLT3 человека (или его внеклеточной области или домена) составляет 100%, см. пример 3.

Дополнительный способ определения вклада специфического остатка целевого антигена в распознавание конструкцией антитела или связывающим доменом представлен сканированием аланином (см., например, Morrison KL & Weiss GA. *Cur Opin Chem Biol.* 2001 Jun; 5(3):302-7), при котором каждый остаток, который должен быть проанализирован, заменяют на аланин, например, посредством сайт-специфического мутагенеза. Аланин применяют ввиду наличия не занимающей значительного объема химически инертной метильной функциональной группы, которая, тем не менее, имитирует шаблон вторичной структуры, которой обладают многие другие аминокислоты. Иногда, в тех случаях, когда требуется сохранение размера мутированных остатков, могут применяться объемные аминокислоты, такие как валин или лейцин. Сканирование аланином представляет собой отработанную технологию, которая применялась на протяжении длительного периода времени.

Взаимодействие связывающего домена и эпитопа или области, содержащей эпитоп, подразумевает, что связывающий домен проявляет подающуюся оценке аффинность в отношении указанного эпитопа/области, содержащей указанный эпитоп на конкретном белке или антигене (в данном случае, FLT3 и CD3, соответственно) и обычно не проявляет значимой реакционной способности в отношении белков или антигенов, отличных от FLT3 или CD3. "Поддающаяся оценке аффинность" включает связывание с аффинностью, составляющей приблизительно 10^{-6} М (кДа), или более сильной. Предпочтительно связывание считают специфическим, если сродство к связыванию составляет приблизительно 10^{-12} - 10^{-8} М, 10^{-12} - 10^{-9} М, 10^{-12} - 10^{-10} М, 10^{-11} - 10^{-8} М, предпочтительно приблизительно 10^{-11} - 10^{-9} М. Тестирование на специфическое связывание или реакцию связывающего домена с мишенью может легко быть осуществлено, в том числе, путем сравнения реакции указанного связывающего домена с целевым белком или антигеном, и реакции указанного связывающего домена с белками или антигенами, отличными от FLT3 или CD3. Предпочтительно, связывающий домен согласно настоящему изобретению по существу не связывается с белками или антигенами, отличными от FLT3 или CD3 (т.е. первый связывающий домен не способен связываться с белками, отличными от FLT3, а второй связывающий домен не способен связываться с белками, отличными от CD3).

Термин "по существу не связывает" или "не способен к связыванию" означает, что связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывает белок или антиген, отличный от FLT3 или CD3, т.е. не демонстрирует реакционной способности, составляющей более чем 30%, и предпочтительно демонстрирует реакционную способность, составляющую не более чем 20%, более предпочтительно не более чем 10%, в частности предпочтительно не более чем 9, 8, 7, 6 или 5% в отношении белков или антигенов, отличных от FLT3 или CD3, при допущении, что связывание FLT3 или CD3, соответственно, составляет 100%.

Считается, что специфическое связывание реализуется специфическими мотивами в последовательности аминокислот связывающего домена и антигена. Соответственно, достижение связывания обусловлено их первичной, вторичной и/или третичной структурой, а также вторичными модификациями указанных структур. Специфическое взаимодействие сайта взаимодействия с антигеном с соответствующим ему специфическим антигеном может приводить к простому связыванию указанного сайта с указанным антигеном. Кроме того, специфическое взаимодействие сайта взаимодействия с антигеном с

соответствующим ему специфическим антигеном может, согласно альтернативному или дополнительному варианту, приводить к иницированию сигнала, например, благодаря индукции изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т.п.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена конструкция биспецифического антитела, содержащая первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, при этом указанный первый связывающий домен связывается с эпитопом FLT3, который расположен в области FLT3 человека, имеющей последовательность, представленную в последовательности SEQ ID NO: 814 (кластер 1) или SEQ ID NO: 816 (кластер 3).

Предпочтительно, первый связывающий домен указанной конструкции биспецифического антитела согласно настоящему изобретению включает VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 151-156, SEQ ID NO: 161-166, SEQ ID NO: 171-176, SEQ ID NO: 181-186, SEQ ID NO: 191-196, SEQ ID NO: 201-206, SEQ ID NO: 211-216, SEQ ID NO: 221-226, SEQ ID NO: 231-236, SEQ ID NO: 241-246, SEQ ID NO: 251-256, SEQ ID NO: 261-266, SEQ ID NO: 271-276, SEQ ID NO: 281-286, SEQ ID NO: 291-296, SEQ ID NO: 301-306, SEQ ID NO: 311-316, SEQ ID NO: 321-326, SEQ ID NO: 331-336, SEQ ID NO: 341-346, SEQ ID NO: 351-356, SEQ ID NO: 361-366, SEQ ID NO: 371-376, SEQ ID NO: 381-386, SEQ ID NO: 391-396, SEQ ID NO: 401-406, SEQ ID NO: 411-416, SEQ ID NO: 421-426, SEQ ID NO: 431-436, SEQ ID NO: 441-446, SEQ ID NO: 451-456, SEQ ID NO: 461-466, SEQ ID NO: 471-476, SEQ ID NO: 481-486, SEQ ID NO: 491-496, SEQ ID NO: 501-506, SEQ ID NO: 511-516, SEQ ID NO: 521-526, SEQ ID NO: 531-536, SEQ ID NO: 541-546, SEQ ID NO: 551-556, SEQ ID NO: 561-566, SEQ ID NO: 571-576, SEQ ID NO: 581-586, SEQ ID NO: 591-596, SEQ ID NO: 601-606, SEQ ID NO: 611-616, SEQ ID NO: 621-626, SEQ ID NO: 631-636, SEQ ID NO: 641-646, SEQ ID NO: 651-656, SEQ ID NO: 661-666, SEQ ID NO: 671-676, SEQ ID NO: 681-686, SEQ ID NO: 691-696, SEQ ID NO: 701-706, SEQ ID NO: 711-716, SEQ ID NO: 721-726, SEQ ID NO: 731-736, SEQ ID NO: 741-746, SEQ ID NO: 751-756, SEQ ID NO: 761-766, SEQ ID NO: 771-776, SEQ ID NO: 781-786, SEQ ID NO: 791-796.

Термин "вариабельный" относится к частям доменов антитела или иммуноглобулина, демонстрирующим вариабельность последовательности и вовлеченным в определение специфичности и сродства к связыванию (аффинности) конкретного антитела (т.е. "вариабельный(ые) домен(ы)"). При спаривании вариабельной области тяжелой цепи (VH) и вариабельной области легкой цепи (VL) образуется один антигенсвязывающий сайт.

Вариабельность распределена по вариабельным доменам антител неравномерно; она сконцентрирована в субдоменах каждой из вариабельных областей тяжелых и легких цепей. Указанные субдомены называют "гипервариабельными областями" или "определяющими комплементарность областями" (CDR). Более консервативные (т.е. не гипервариабельные) части вариабельных доменов называют "каркасными" областями (FRM, или FR); они обеспечивают трехмерный скаффолд для шести CDR с образованием антигенсвязывающей поверхности. Каждый из вариабельных доменов встречающихся в природе тяжелых и легких цепей содержит четыре области FRM (FR1, FR2, FR3 и FR4), главным образом принимающие β -складчатую конфигурацию, соединенные тремя гипервариабельными областями, которые образуют петли, соединяющие β -складчатые структуры, а в некоторых случаях входящие в их состав. Гипервариабельные области каждой цепи удерживаются в непосредственной близости друг от друга областью FRM и, совместно с гипервариабельными областями другой цепи, вносят вклад в образование антигенсвязывающего сайта (см. Kabat et al., выше).

Термины "CDR" ("область CDR") и, во множественном числе, "области CDR", относятся к определяющим комплементарность областям, из которых три определяют характер связывания вариабельной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), и еще три определяют характер связывания вариабельной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3). Области CDR содержат большую часть остатков, ответственных за специфические взаимодействия антитела с антигеном и, таким образом, вносят вклад в функциональную активность молекулы антитела: они представляют собой основную детерминанту антигенной специфичности.

Для точного определения границ и длины CDR могут использоваться разные системы классификации и нумерации. Области CDR могут, соответственно, быть названы в соответствии с определениями по Kabat, Chothia, контактной или любой другой границы, в том числе в соответствии с системой нумерации согласно описанию в настоящем документе. Несмотря на расхождения в определении границ, все указанные системы до некоторой степени совпадают в отношении так называемых "гипервариабельных областей" в пределах вариабельных последовательностей. Определенные в соответствии с указанными системами CDR могут, соответственно, различаться длиной и площадью границ со смежной каркасной областью. См., например, Kabat (подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей), Chothia (подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело) и/или MacCallum (Kabat et al., см. выше; Chothia et al., J. Mol. Biol, 1987, 196: 901-917; и MacCallum et al., J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). Еще один стандарт для характеристики сайтов связывания ан-

тигена представлен определением по AbM, которое используется в программном обеспечении AbM для моделирования антител от Oxford Molecular. См., например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Rontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В тех случаях, когда согласно двум техникам идентификации остатков выявляют частично совпадающие, однако не идентичные области, они могут быть скомбинированы для определения гибридной CDR. Однако предпочтительной является нумерация в соответствии с так называемой системой Kabat.

Как правило, области CDR образуют петлеобразную структуру, которая может быть классифицирована как каноническая структура. Термин "каноническая структура" относится к основной конформации цепи, принимаемой антигенсвязывающими (CDR) петлями. С помощью сравнительных структурных исследований было обнаружено, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют только ограниченный репертуар доступных конформаций. Каждая каноническая структура может быть охарактеризована торсионными углами полипептидного остова. Соответствующие петли между антителами могут, соответственно, иметь очень сходные трехмерные структуры, несмотря на высокую вариабельность последовательностей аминокислот в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800). Кроме того, имеется взаимосвязь между принимаемой петлевидной структурой и окружающими ее последовательностями аминокислот.

Конформацию для конкретного канонического класса определяют по длине петли и остаткам аминокислот, находящихся в ключевых положениях в пределах петли, а также в пределах консервативного каркаса (т.е. вне петли). Принадлежность к конкретному каноническому классу, может, соответственно, быть установлена на основании присутствия указанных ключевых остатков аминокислот.

Термин "каноническая структура" может также учитывать такие особенности, как линейная последовательность антитела, например, согласно каталогизированному Kabat (Kabat et al., см. выше). Схема (система) нумерации Kabat представляет собой широко принятый стандарт единообразной нумерации остатков аминокислот вариабельного домена антитела и является предпочтительной схемой для применения согласно настоящему изобретению, как дополнительно указывается в других разделах настоящего документа. При определении канонической структуры антитела могут также учитываться дополнительные структурные особенности. Например, различия, полностью не отраженные при нумерации по Kabat, могут быть описаны в системе нумерации Chothia с соавт. и/или выявлены с применением других техник, например, кристаллографии и двухмерного или трехмерного численного моделирования. Соответственно, заданная последовательность антитела может быть отнесена к каноническому классу, что позволяет, в том числе, идентифицировать подходящие опорные последовательности (например, на основании желания включить в библиотеку множество канонических структур). Нумерация последовательностей аминокислот антител по Kabat и структурные особенности согласно описанию у Chothia et al., см. выше, а также их значение для интерпретации канонических аспектов структуры антител, описаны в опубликованных источниках. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации разных классов иммуноглобулинов хорошо известны в данной области техники. См. обзор структуры антител в источнике: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

Область CDR3 легкой цепи и, в особенности, область CDR3 тяжелой цепи могут представлять собой наиболее важные детерминанты при связывании антигена в пределах вариабельных областей легкой и тяжелой цепей. В некоторых конструкциях антитела CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, представляет собой основную область контакта между антигеном и антителом. Схемы выбора *in vitro*, согласно которым вариации присутствуют только в CDR3, могут применяться для получения варьирующих связывающих свойств антитела, или для определения того, какие остатки вносят вклад в связывание антигена. Поэтому, как правило, CDR3 представляет собой наиболее значительный источник молекулярного разнообразия в пределах сайта связывания антитела. Например, длина H3 может составлять всего два остатка аминокислот или может составлять более чем 26 аминокислот.

В классическом варианте полноразмерного антитела или иммуноглобулина каждая легкая (L) цепь соединена с тяжелой (H) цепью одной ковалентной дисульфидной связью, а две H-цепи соединены вместе одной или более дисульфидными связями в зависимости от изоформа H-цепей. Домен CH₁, расположенный ближе всего к VH, обычно обозначают как CH₁. Константные ("C") домены непосредственно не вовлечены в связывание антигена, однако демонстрируют различные эффекторные функции, такие как антитело-зависимая клеточноопосредованная цитотоксичность и активация комплемента. Fc-область антитела расположена в константных доменах тяжелых цепей и способна, например, взаимодействовать с расположенными на клеточной поверхности Fc-рецепторами.

Последовательность генов антител после сборки и соматической мутации в значительной степени варьирует, и указанные варьирующие гены кодируют, согласно подсчетам, 10¹⁰ разных молекул антител (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Соответственно иммунная система обеспечивает репертуар иммуноглобулинов. Термин "репертуар" относится к по меньшей мере одной последовательности нуклеотидов, происходящей полностью или частично из по меньшей мере одной последовательности, кодирующей по меньшей мере один иммуноглобулин. Указанная

последовательность или последовательности могут быть получены путем реаранжировки *in vivo* V-, D- и J-сегментов тяжелых цепей, и V- и J-сегментов легких цепей. Как вариант, указанная последовательность или последовательности могут быть получены из клетки, в ответ на которую происходит реаранжировка, например, при *in vitro* стимуляции. Как вариант, часть указанной последовательности или последовательностей, или указанная последовательность или последовательности полностью могут быть получены с применением сплайсинга ДНК, синтеза нуклеотидов, мутагенеза и других способов, см., например, патент США 5565332. Репертуар может включать только одну последовательность или может включать совокупность последовательностей, в том числе в виде генетически разнородного набора.

Предпочтительная конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением может также быть определена как конструкция биспецифического антитела, содержащая первый (предпочтительно принадлежащий человеку) связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, при этом указанный первый связывающий домен связывается с тем же эпитопом FLT3, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из FL-1 - FL-65, т.е. антитело, содержащие VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 151-156, SEQ ID NO: 161-166, SEQ ID NO: 171-176, SEQ ID NO: 181-186, SEQ ID NO: 191-196, SEQ ID NO: 201-206, SEQ ID NO: 211-216, SEQ ID NO: 221-226, SEQ ID NO: 231-236, SEQ ID NO: 241-246, SEQ ID NO: 251-256, SEQ ID NO: 261-266, SEQ ID NO: 271-276, SEQ ID NO: 281-286, SEQ ID NO: 291-296, SEQ ID NO: 301-306, SEQ ID NO: 311-316, SEQ ID NO: 321-326, SEQ ID NO: 331-336, SEQ ID NO: 341-346, SEQ ID NO: 351-356, SEQ ID NO: 361-366, SEQ ID NO: 371-376, SEQ ID NO: 381-386, SEQ ID NO: 391-396, SEQ ID NO: 401-406, SEQ ID NO: 411-416, SEQ ID NO: 421-426, SEQ ID NO: 431-436, SEQ ID NO: 441-446, SEQ ID NO: 451-456, SEQ ID NO: 461-466, SEQ ID NO: 471-476, SEQ ID NO: 481-486, SEQ ID NO: 491-496, SEQ ID NO: 501-506, SEQ ID NO: 511-516, SEQ ID NO: 521-526, SEQ ID NO: 531-536, SEQ ID NO: 541-546, SEQ ID NO: 551-556, SEQ ID NO: 561-566, SEQ ID NO: 571-576, SEQ ID NO: 581-586, SEQ ID NO: 591-596, SEQ ID NO: 601-606, SEQ ID NO: 611-616, SEQ ID NO: 621-626, SEQ ID NO: 631-636, SEQ ID NO: 641-646, SEQ ID NO: 651-656, SEQ ID NO: 661-666, SEQ ID NO: 671-676, SEQ ID NO: 681-686, SEQ ID NO: 691-696, SEQ ID NO: 701-706, SEQ ID NO: 711-716, SEQ ID NO: 721-726, SEQ ID NO: 731-736, SEQ ID NO: 741-746, SEQ ID NO: 751-756, SEQ ID NO: 761-766, SEQ ID NO: 771-776, SEQ ID NO: 781-786, SEQ ID NO: 791-796.

Оценка того, связывается ли конструкция антитела с тем же эпитопом на FLT3, что и другая заданная конструкция антитела, может осуществляться, например, путем картирования эпитопов с химерными или усеченными целевыми молекулами, например, согласно описанию в настоящем документе выше и в прилагаемых примерах.

Предпочтительная конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением может также быть определена как конструкция биспецифического антитела, содержащая первый связывающий домен (предпочтительно, домен человека), который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, при этом указанный первый связывающий домен конкурирует за связывание с антителом, выбранным из группы, состоящей из FL-1 - FL-65, т.е. антитело, содержащее VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из группы, состоящей из описанных выше последовательностей.

Оценка того, конкурирует ли конструкция антитела за связывание с другой заданной конструкцией антитела может осуществляться в ходе конкурентного анализа, такого как конкурентный ИФА ELISA или клеточный конкурентный анализ. Могут также применяться авидинизированные микрочастицы (гранулы). Аналогично покрытому авидином планшету для ИФА ELISA, при проведении реакции с биотинилированным белком каждая из указанных гранул может применяться в качестве субстрата для выполнения анализа. Антиген наносят на гранулу и затем предварительно покрывают первым антителом. Добавляют второе антитело и определяют какое-либо дополнительное связывание. Возможные способы регистрации включают проточную цитометрию.

Согласно одному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает VH-область выбранную из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 577, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 707, SEQ ID

NO: 717, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 787 и SEQ ID NO: 797.

Согласно дополнительному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает VL-область, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 748, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 788 и SEQ ID NO: 798.

Согласно другому варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает VH-область и VL-область, выбранные из группы, состоящей из пар VH-областей и VL-областей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 157+158, SEQ ID NO: 167+168, SEQ ID NO: 177+178, SEQ ID NO: 187+188, SEQ ID NO: 197+198, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 217+218, SEQ ID NO: 227+228, SEQ ID NO: 237+238, SEQ ID NO: 247+248, SEQ ID NO: 257+258, SEQ ID NO: 267+268, SEQ ID NO: 277+278, SEQ ID NO: 287+288, SEQ ID NO: 297+298, SEQ ID NO: 307+308, SEQ ID NO: 317+318, SEQ ID NO: 327+328, SEQ ID NO: 337+338, SEQ ID NO: 347+348, SEQ ID NO: 357+358, SEQ ID NO: 367+368, SEQ ID NO: 377+378, SEQ ID NO: 387+388, SEQ ID NO: 397+398, SEQ ID NO: 407+408, SEQ ID NO: 417+418, SEQ ID NO: 427+428, SEQ ID NO: 437+438, SEQ ID NO: 447+448, SEQ ID NO: 457+458, SEQ ID NO: 467+468, SEQ ID NO: 477+478, SEQ ID NO: 487+488, SEQ ID NO: 497+498, SEQ ID NO: 507+508, SEQ ID NO: 517+518, SEQ ID NO: 527+528, SEQ ID NO: 537+538, SEQ ID NO: 547+548, SEQ ID NO: 557+558, SEQ ID NO: 567+568, SEQ ID NO: 577+578, SEQ ID NO: 587+588, SEQ ID NO: 597+598, SEQ ID NO: 607+608, SEQ ID NO: 617+618, SEQ ID NO: 627+628, SEQ ID NO: 637+638, SEQ ID NO: 647+648, SEQ ID NO: 657+658, SEQ ID NO: 667+668, SEQ ID NO: 677+678, SEQ ID NO: 687+688, SEQ ID NO: 697+698, SEQ ID NO: 707+708, SEQ ID NO: 717+718, SEQ ID NO: 727+728, SEQ ID NO: 737+738, SEQ ID NO: 747+748, SEQ ID NO: 757+758, SEQ ID NO: 767+768, SEQ ID NO: 777+778, SEQ ID NO: 787+788 и SEQ ID NO: 797+798.

Согласно еще одному дополнительному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает полипептид, выбранный из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789 и SEQ ID NO: 799.

Описанные выше первые связывающие домены (определяемые их областями CDR, VH-областью и VL-областью, и их комбинациями) охарактеризованы как связывающие домены, которые связываются с эпитопом FLT3, который расположен в области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 819.

Термин "биспецифический" в настоящем документе относится к конструкции антитела, которая является "по меньшей мере биспецифической", т.е. содержит по меньшей мере первый связывающий домен и второй связывающий домен, отличающиеся тем, что указанный первый связывающий домен связывается с одним антигеном или мишенью (в данном случае, FLT3), а второй связывающий домен связывается с другим антигеном или мишенью (в данном случае, CD3). Соответственно конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением отличаются специфичностью в отношении по меньшей мере двух разных антигенов или мишеней. Термином "конструкция биспецифического антитела" согласно настоящему изобретению также охвачены конструкции мультиспецифического антитела, такие как конструкции триспецифического антитела, причем последние включают три связывающих домена, или конструкции, отличающиеся специфичностью в отношении более чем трех (например, четырех, пяти...) мишеней.

Учитывая, что конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением являются (по

меньшей мере) биспецифическими, они не встречаются в природе и заметно отличаются от встречающихся в природе продуктов. Конструкция "биспецифического" антитела или иммуноглобулина, соответственно, представляет собой искусственное гибридное антитело или иммуноглобулин, содержащее по меньшей мере два отдельных сайта связывания с разной специфичностью. Конструкции биспецифического антитела могут быть получены с применением различных способов, в том числе слияния гибридом или соединения Fab'-фрагментов. См., например, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990).

По меньшей мере два связывающих домена и переменные домены конструкции антитела согласно настоящему изобретению могут содержать или могут не содержать пептидные линкеры (спейсерные пептиды). Термин "пептидный линкер" содержит в соответствии с настоящим изобретением последовательность аминокислот, посредством которой последовательности аминокислот одного (переменного и/или связывающего) домена и другого (переменного и/или связывающего) домена указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению соединены между собой. Имеющий существенное значение технический признак такого пептидного линкера заключается в том, что он не отличается какой-либо полимеризационной активностью. К подходящим пептидным линкерам относятся описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или в WO 88/09344. Пептидные линкеры могут также применяться для прикрепления других доменов, или модулей, или областей (таких как увеличивающие время полужизни домены) к конструкции антитела согласно настоящему изобретению.

В случае, если используют линкер, длина и последовательность указанного линкера предпочтительно достаточны для обеспечения того, чтобы каждый из указанных первого и второго доменов мог, независимо от другого, сохранять свою дифференциальную связывающую специфичность. Пептидные линкеры, соединяющие по меньшей мере два связывающих домена (или два переменных домена) в конструкции антитела согласно настоящему изобретению, предпочтительно содержат только незначительное число остатков аминокислот, например, 12 остатков аминокислот или менее. Соответственно, предпочтительными являются пептидные линкеры, содержащие 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 остатков аминокислот. Предусмотренный пептидный линкер, содержащий менее чем 5 аминокислот, содержит 4, 3, 2 аминокислоты или одну аминокислоту, при этом богатые Gly линкеры являются предпочтительными. В частности, предпочтительной "одионой" аминокислотой в контексте указанного "пептидного линкера" является Gly. Соответственно, указанный пептидный линкер может состоять из одной аминокислоты Gly. Другой предпочтительный вариант реализации пептидного линкера представлен последовательностью аминокислот Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т.е. Gly₄Ser (SEQ ID NO: 1), или ее полимерами, т.е. (Gly₄Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или более (например, 2 или 3). Предпочтительные линкеры представлены в последовательностях SEQ ID NO: 1-9. Характеристики указанного пептидного линкера, включая отсутствие поддержки вторичных структур, известны в данной области техники и описаны, например, в источниках: Dall'Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30), и Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80). Предпочтительными являются пептидные линкеры, которые помимо прочего не поддерживают образование каких-либо вторичных структур. Связывание указанных доменов между собой может обеспечиваться, например, с применением генетического конструирования, согласно описанию в примерах. Способы получения слитых и функционально связанных биспецифических одноцепочечных конструкций и их экспрессии в клетках млекопитающих или бактерий хорошо известны в данной области техники (см., например, источники: WO 99/54440 или Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001).

Как описано выше в настоящем документе, согласно настоящему изобретению предложен предпочтительный вариант реализации, отличающийся тем, что формат указанной конструкции антитела выбран из группы, состоящей из (scFv)₂, scFv/однодоменного mAb, диател и олигомеров любых из перечисленных форматов.

В соответствии с частным предпочтительным вариантом реализации и согласно описанию в прилагаемых примерах, указанная конструкция антитела согласно настоящему изобретению представляет собой "биспецифическую одноцепочечную конструкцию антитела", более предпочтительно - биспецифический "одноцепочечный Fv" (scFv). Хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируют отдельные гены, они могут быть объединены с применением рекомбинантных способов, посредством синтетического линкера - согласно описанию выше в настоящем документе - что позволяет продуцировать их в виде одной белковой цепи, в которой области VL и VH спарены с образованием моновалентной молекулы; см. например, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85: 5879-5883). Указанные фрагменты антител получают с применением стандартных техник, известным специалистам в данной области техники, и функцию фрагментов оценивают таким же образом, как и функцию целых или полноразмерных антител. Одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) представляет собой, таким образом, слитый белок, содержащий переменные области тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) иммуноглобулинов, обычно соединенные коротким линкерным пептидом, длина которого составляет от приблизительно 10 до приблизительно 25 аминокислот, предпочтительно, приблизительно от 15 до 20 аминокислот. Указанный линкер обычно богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или треонином для обеспе-

чения растворимости, и может соединять N-конец VH с C-концом VL, или наоборот. Указанный белок сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление константных областей и введение линкера.

Биспецифические одноцепочечные молекулы известны в данной области техники и описаны в источниках: WO 99/54440, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970, Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197, Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56. Описанные техники получения одноцепочечных антител (см., в том числе, патент США 4946778, Kontermann and Dübel (2010), см. выше, и Little (2009), см. выше) могут быть адаптированы для получения одноцепочечных конструкций антитела, специфически распознающих выбранную(ые) мишень(и).

Бивалентные (также называемые дивалентными) или биспецифические одноцепочечные переменные фрагменты (би-scFv или ди-scFv, имеющие формат (scFv)₂ могут быть сконструированы путем соединения двух молекул scFv (например, линкерами согласно описанию выше в настоящем документе). В том случае, если указанные две молекулы scFv имеют одинаковую специфичность связывания, итоговая (scFv)₂ молекула предпочтительно называется бивалентной (т.е. имеет две валентности в отношении одного и того же целевого эпитопа). В том случае, если две молекулы scFv имеют разную специфичность связывания, итоговая молекула (scFv)₂ предпочтительно называется биспецифической. Указанное соединение может осуществляться путем получения одной пептидной цепи с двумя областями VH и двумя областями VL, с получением тандемных scFv (см., например, Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244). Другая возможность заключается в получении молекул scFv с линкерными пептидами, слишком короткими для совместной укладки двух переменных областей (например, длиной приблизительно пять аминокислот), что заставляет scFv димеризоваться. Указанный тип известен как диатела (см., например Hollinger, Philipp et al., (July 1993) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (14): 6444-8.).

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом реализации конструкции антитела согласно настоящему изобретению тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) связывающего домена, который связывается с целевым антигеном FLT3 или CD3, не соединены прямо посредством вышеописанного пептидного линкера, а связывающий домен образуется благодаря образованию биспецифической молекулы согласно описанию для диатела. Соответственно VH-цепь связывающего CD3 домена может быть слита с VL связывающего FLT3 домена посредством такого пептидного линкера, а VH-цепь связывающего FLT3 домена - слита с VL связывающего CD3 домена посредством такого пептидного линкера.

Однодоменные антитела содержат всего один (мономерный) переменный домен антитела, который способен селективно связываться со специфическим антигеном, независимо от других V-областей или доменов. Первые однодоменные антитела были сконструированы из состоящих из тяжелых цепей антител, обнаруживаемых у верблюдовых, и их называют V_HH-фрагментами. У хрящевых рыб также имеются состоящие из тяжелых цепей антитела (IgNAR), из которых могут быть получены однодоменные антитела, называемые V_{NAR}-фрагментами. Альтернативный подход заключается в расщеплении димерных переменных доменов из распространённых иммуноглобулинов, например, человека или грызунов, на мономеры, с получением таким образом VH или VL в качестве однодоменного антитела. Хотя в настоящее время большинство исследований однодоменных антител основаны на переменных доменах тяжелых цепей, было показано, что нанотела, происходящие из легких цепей, также специфически связываются с целевыми эпитопами. Примеры однодоменных антител называют sdAb, нанотелами или однодоменными антителами с одним переменным доменом.

(Однодоменное mAb)₂, соответственно, представляет собой конструкцию моноклонального антитела, состоящую (по меньшей мере) из двух однодоменных моноклональных антител, которые индивидуальным образом выбраны из группы, содержащей VH, VL, V_HH и V_{NAR}. Линкер предпочтительно представлен в форме пептидного линкера. Аналогичным образом, "scFv/однодоменное mAb" представляет собой конструкцию моноклонального антитела, состоящую по меньшей мере из одного однодоменного антитела согласно описанию выше и одной молекулы scFv согласно описанию выше. В этом случае также линкер предпочтительно представлен в форме пептидного линкера.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предусмотрена конструкция биспецифического антитела, содержащая первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, отличающаяся тем, что указанный первый связывающий домен связывается с эпитопом FLT3, который расположен в области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 819 (кластер 1).

Соответственно, согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения первый связывающий домен указанной конструкции биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 151-156, SEQ ID NO: 161-166, SEQ ID NO: 171-176, SEQ ID NO: 181-186, SEQ ID NO: 191-196, SEQ ID NO: 201-206, SEQ ID NO: 211-216, SEQ ID NO: 221-226, SEQ ID NO: 231-236, SEQ ID NO: 241-246, SEQ ID NO: 251-256, SEQ ID NO: 261-266, SEQ ID NO: 271-276, SEQ ID NO: 281-286, SEQ ID NO: 291-296, SEQ ID NO: 301-306, SEQ ID NO: 311-316, SEQ ID NO: 321-

326, SEQ ID NO: 331-336, SEQ ID NO: 341-346, SEQ ID NO: 351-356, SEQ ID NO: 361-366, SEQ ID NO: 371-376, SEQ ID NO: 381-386, SEQ ID NO: 391-396, SEQ ID NO: 401-406, SEQ ID NO: 411-416, SEQ ID NO: 421-426, SEQ ID NO: 431-436, SEQ ID NO: 441-446, SEQ ID NO: 451-456, SEQ ID NO: 461-466, SEQ ID NO: 471-476, SEQ ID NO: 481-486, SEQ ID NO: 491-496, SEQ ID NO: 501-506, SEQ ID NO: 511-516, SEQ ID NO: 521-526, SEQ ID NO: 531-536, SEQ ID NO: 541-546, SEQ ID NO: 551-556, SEQ ID NO: 561-566, SEQ ID NO: 571-576, SEQ ID NO: 581-586, SEQ ID NO: 591-596, SEQ ID NO: 601-606, SEQ ID NO: 611-616, SEQ ID NO: 621-626, SEQ ID NO: 631-636, SEQ ID NO: 641-646, SEQ ID NO: 651-656, SEQ ID NO: 661-666, SEQ ID NO: 671-676, SEQ ID NO: 681-686, SEQ ID NO: 691-696, SEQ ID NO: 701-706, SEQ ID NO: 711-716, SEQ ID NO: 721-726, SEQ ID NO: 731-736, SEQ ID NO: 741-746, SEQ ID NO: 791-796.

Согласно одному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антигена согласно настоящему изобретению включает VH-область, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 577, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747 и SEQ ID NO: 797.

Согласно дополнительному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антигена согласно настоящему изобретению включает VL-область, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 748 и SEQ ID NO: 798.

Согласно другому варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антигена согласно настоящему изобретению включает VH-область и VL-область, выбранные из группы, состоящей из пар VH-областей и VL-областей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 157+158, SEQ ID NO: 167+168, SEQ ID NO: 177+178, SEQ ID NO: 187+188, SEQ ID NO: 197+198, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 217+218, SEQ ID NO: 227+228, SEQ ID NO: 237+238, SEQ ID NO: 247+248, SEQ ID NO: 257+258, SEQ ID NO: 267+268, SEQ ID NO: 277+278, SEQ ID NO: 287+288, SEQ ID NO: 297+298, SEQ ID NO: 307+308, SEQ ID NO: 317+318, SEQ ID NO: 327+328, SEQ ID NO: 337+338, SEQ ID NO: 347+348, SEQ ID NO: 357+358, SEQ ID NO: 367+368, SEQ ID NO: 377+378, SEQ ID NO: 387+388, SEQ ID NO: 397+398, SEQ ID NO: 407+408, SEQ ID NO: 417+418, SEQ ID NO: 427+428, SEQ ID NO: 437+438, SEQ ID NO: 447+448, SEQ ID NO: 457+458, SEQ ID NO: 467+468, SEQ ID NO: 477+478, SEQ ID NO: 487+488, SEQ ID NO: 497+498, SEQ ID NO: 507+508, SEQ ID NO: 517+518, SEQ ID NO: 527+528, SEQ ID NO: 537+538, SEQ ID NO: 547+548, SEQ ID NO: 557+558, SEQ ID NO: 567+568, SEQ ID NO: 577+578, SEQ ID NO: 587+588, SEQ ID NO: 597+598, SEQ ID NO: 607+608, SEQ ID NO: 617+618, SEQ ID NO: 627+628, SEQ ID NO: 637+638, SEQ ID NO: 647+648, SEQ ID NO: 657+658, SEQ ID NO: 667+668, SEQ ID NO: 697+698, SEQ ID NO: 707+708, SEQ ID NO: 717+718, SEQ ID NO: 727+728, SEQ ID NO: 737+738, SEQ ID NO: 747+748 и SEQ ID NO: 797+798.

Согласно дополнительному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антигена согласно настоящему изобретению включает полипептид, выбранный из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649,

SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 799.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрена конструкция биспецифического антитела, содержащая первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, отличающаяся тем, что указанный первый связывающий домен связывается с эпитопом FLT3, который расположен в области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 821 (кластер 3).

Соответственно, согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения первый связывающий домен указанной конструкции биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные ниже: SEQ ID NO: 671-676, SEQ ID NO: 681-686, SEQ ID NO: 751-756, SEQ ID NO: 761-766, SEQ ID NO: 771-776 и SEQ ID NO: 781-786.

Согласно одному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает VH-область, представленную в последовательностях SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777 и SEQ ID NO: 787.

Согласно дополнительному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает VL-область, представленную в последовательностях SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 778 и SEQ ID NO: 788.

Согласно другому варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает VH-область и VL-область, выбранные из группы, состоящей из пар VH-областей и VL-областей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 677+678, SEQ ID NO: 687+688, SEQ ID NO: 757+758, SEQ ID NO: 767+768, SEQ ID NO: 777+778 и SEQ ID NO: 787+788.

Согласно дополнительному варианту реализации первый связывающий домен указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает полипептид, выбранный из группы, состоящей из последовательностей, представленных в последовательностях SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789.

Другая предпочтительная конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением может также быть определена как конструкция биспецифического антитела, содержащая первый связывающий домен (предпочтительно домен человека), который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, при этом указанный первый связывающий домен конкурирует за связывание с антителом, выбранным из группы, состоящей из FL-1 - FL-53, FL-55 - FL-60 и FL-65, т.е. антителом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из группы, состоящей из последовательностей, описанных выше.

Т-клетки или Т-лимфоциты представляют собой тип лимфоцитов (которые сами по себе являются типом лейкоцитов), которые играют центральную роль в клеточно-опосредованном иммунитете. Существует несколько подгрупп Т-клеток, каждая из которых отличается собственной функцией. Т-клетки можно отличить от других лимфоцитов, таких как В-клетки и NK-клетки, по присутствию на поверхности клеток Т-клеточного рецептора (TCR). TCR отвечает за распознавание антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), и состоит из двух разных белковых цепей. В 95% Т-клеток TCR состоит из цепей альфа (α) и бета (β). При взаимодействии TCR с антигенным пептидом и МНС (комплексом пептид/МНС) Т-лимфоцит активируется в ходе ряда биохимических событий, опосредованных ассоциированными ферментами, корецепторами, специализированными адапторными молекулами, и активируемыми или высвобождаемыми транскрипционными факторами.

Комплекс CD3-рецептора представляет собой белковый комплекс и состоит из четырех цепей. У млекопитающих указанный комплекс содержит цепь CD3 γ (гамма), цепь CD3 δ (дельта) и две цепи CD3 ϵ (эпсилон). Указанные цепи вступают в связь с Т-клеточным рецептором (TCR) и так называемой цепью ζ (зета) с образованием Т-клеточного комплекса рецептора CD3 и генерацией сигнала активации в Т-лимфоцитах. Цепи CD3 γ (гамма), CD3 δ (дельта) и CD3 ϵ (эпсилон) представляют собой близкородственные белки клеточной поверхности суперсемейства иммуноглобулинов, содержащих один внеклеточный иммуноглобулиновый домен. Внутриклеточные концевые фрагменты молекул CD3 содержат один консервативный мотив, известный как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив или, сокращенно, ITAM, который имеет существенное значение для сигнальной способности TCR. Молекула CD3-эпсилон представляет собой полипептид, который у человека кодирует ген CD3E, расположенный на 11 хромосоме. Наиболее предпочтительный эпитоп CD3-эпсилон расположен в области остатков аминокислот 1-27 внеклеточного домена CD3-эпсилон человека.

Перенаправленный лизис целевых клеток за счет рекрутинга Т-клеток мультиспецифической, по меньшей мере, биспецифической конструкцией антитела включает образование цитолитического синапса и доставку перфорина и гранзимов. Активированные Т-клетки способны обеспечивать серийный ли-

зис целевых клеток, и на них не влияют механизмы ускользания от иммунологического надзора, взаимодействующие с процессингом и представлением пептидного антигена, или клональной дифференцировкой Т-клеток; см., например, WO 2007/042261.

Цитотоксичность, опосредованная конструкциями биспецифического антитела к FLT3×CD3, может быть измерена различными путями. См. раздел примеров 10. Эффекторными клетками могут представлять собой, например, стимулированные обогащенные по CD8-положительным клеткам Т-клетки (человека) или нестимулированные мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) (человека). В том случае, если целевые клетки происходят от макаки, либо экспрессируют FLT3 макаки или трансфицированы FLT3 макаки, указанные эффекторные клетки также должны происходить от макаки, например представлять собой линию Т-клеток макаки, например, 4119LnPx. Целевые клетки должны экспрессировать (по меньшей мере внеклеточный домен) FLT3, например, FLT3 человека или макаки. Целевые клетки могут представлять собой линию клеток (такую как CHO), стабильно или временно трансфицированных FLT3, например, FLT3 человека или макаки. Как вариант, целевые клетки могут представлять собой положительную по FLT3 естественным образом экспрессирующую FLT3 линию клеток, такую как положительная по FLT3 линии клеток ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11. Как правило, ожидается, что значения EC₅₀ будут ниже для целевых линий клеток, экспрессирующих более высокие уровни FLT3 на клеточной поверхности. Соотношение эффекторных с целевых клеток (Е:Т) составляет обычно приблизительно 10:1, однако также может варьировать. Цитотоксическая активность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 может быть измерена в анализе с высвобождением хрома-51 (время инкубации приблизительно 18 ч) или в анализе цитотоксичности на основе FACS (время инкубации - приблизительно 48 ч). Также возможны модификации времени инкубации (цитотоксической реакции) при анализе. Другие способы измерения цитотоксичности хорошо известны специалисту и включают анализы МТТ или МТС, анализы на основе АТФ, в том числе биолюминесцентные анализы, анализ с сульфородаминем В (SRB), анализ с WST, клоногенный анализ и технологию ECIS.

Цитотоксическую активность, опосредованную конструкциями биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению, предпочтительно измеряют в клеточном анализе цитотоксичности. Она может также быть измерена в анализе с высвобождением хрома-51. Ее отражает значение EC₅₀, которое соответствует полумаксимальной эффективной концентрации (концентрации конструкции антитела, которая индуцирует цитотоксический ответ, соответствующий среднему между исходным и максимальным значениями). Предпочтительно значение EC₅₀ конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 составляет ≤5000 пМ или ≤4000 пМ, более предпочтительно ≤3000 пМ или ≤2000 пМ, еще более предпочтительно ≤1000 пМ или ≤500 пМ, еще более предпочтительно ≤400 пМ или ≤300 пМ, еще более предпочтительно ≤200 пМ, еще более предпочтительно ≤100 пМ, еще более предпочтительно ≤50 пМ, еще более предпочтительно ≤20 пМ или ≤10 пМ и наиболее предпочтительно ≤5 пМ.

Представленные выше заданные значения EC₅₀ могут быть измерены в различных анализах. Специалисту в данной области техники известно, что значение EC₅₀, как можно ожидать, будет ниже при применении в качестве эффекторных клеток стимулированных/обогащенных по клеткам CD8+ Т-клеток по сравнению с применением нестимулированных МКПК. Также можно ожидать, что значения EC₅₀ будут ниже, если целевые клетки экспрессируют значительное количество целевого антигена, по сравнению со значениями при низкой целевой скорости экспрессии. Например, при применении стимулированных/обогащенных по клеткам CD8+ Т-клеток человека в качестве эффекторных клеток (и применении в качестве целевых клеток любых трансфицированных FLT3 клеток, таких как клетки CHO или клетки положительных по FLT3 линий ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11), значение EC₅₀ конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 предпочтительно составляет ≤1000 пМ, более предпочтительно ≤500 пМ, еще более предпочтительно ≤250 пМ, еще более предпочтительно ≤100 пМ, еще более предпочтительно ≤50 пМ, еще более предпочтительно ≤10 пМ и наиболее предпочтительно ≤5 пМ. При применении МКПК человека в качестве эффекторных клеток значение EC₅₀ конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 составляет предпочтительно ≤5000 пМ или ≤4000 пМ (в частности, в тех случаях, когда целевые клетки представлены клетками положительных по FLT3 линий ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11), более предпочтительно ≤2000 пМ (в частности, в тех случаях, когда целевые клетки представлены трансфицированными FLT3 клетками, такими как клетки CHO), более предпочтительно ≤1000 пМ или ≤500 пМ, еще более предпочтительно ≤200 пМ, еще более предпочтительно ≤150 пМ, еще более предпочтительно ≤100 пМ и наиболее предпочтительно ≤50 пМ, или менее. При применении линии Т-клеток макаки, такой как LnPx4119, в качестве эффекторных клеток, и линии трансфицированных FLT3 клеток макаки, таких как клетки CHO, в качестве целевой линии клеток, значение EC₅₀ конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 составляет предпочтительно ≤2000 пМ или ≤1500 пМ, более предпочтительно ≤1000 пМ или ≤500 пМ, еще более предпочтительно ≤300 пМ или ≤250 пМ, еще более предпочтительно ≤100 пМ и наиболее предпочтительно ≤50 пМ.

Предпочтительно конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению не индуцируют/не опосредуют лизис или по существу не индуцируют/не опосредуют лизис

отрицательных по FLT3 клеток, таких как клетки СНО. Термин "не индуцируют лизис", "не по существу индуцируют лизис", "не опосредуют лизис" или "по существу не опосредуют лизис" означает, что конструкция антитела согласно настоящему изобретению не индуцирует или опосредует лизис более чем 30%, предпочтительно не более чем 20%, более предпочтительно не более чем 10%, в частности предпочтительно не более чем 9, 8, 7, 6 или 5% отрицательных по FLT3 клеток, при допущении, что лизис клеток положительной по FLT3 линии карциномы легких человека SHP-77 (см. выше) составляет 100%. Обычно это применимо к концентрациям конструкции антитела, составляющим до 500 нМ.

Специалисту известно, как без дополнительных сложностей может быть измерен лизис клеток. Кроме того, конкретные рекомендации по измерению лизиса клеток приведены в настоящем описании.

Различие цитотоксической активности мономерной и димерной изоформы индивидуальных конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 называется "разницей эффективности". Указанная разница эффективности может, например, быть рассчитана как отношение значений EC₅₀ для мономерной и димерной формы молекулы, см. пример 17. Разница эффективности конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению составляет предпочтительно ≤5, более предпочтительно ≤4, еще более предпочтительно ≤3, еще более предпочтительно ≤2 и наиболее предпочтительно ≤1.

Первый и/или второй (или любой дополнительный) связывающий домен или домены конструкции антитела согласно настоящему изобретению предпочтительно обладают межвидовой специфичностью для представителей млекопитающих отряда приматов. Обладающие межвидовой специфичностью связывающие CD3 домены описаны, например, в WO 2008/119567. В соответствии с одним вариантом реализации первый и/или второй связывающий домен, помимо связывания с FLT3 человека и CD3 человека, соответственно, также связывается с FLT3/CD3 приматов, в том числе (но не ограничиваясь перечисленными) приматов Нового Света (таких как *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* или *Saimiri sciureus*), приматов Старого Света (таких как павианы и макаки), гиббонов, орангутанов и не являющихся человеком гомининов. Предусмотрено, что первый связывающий домен конструкции антитела согласно настоящему изобретению, который связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки, также связывается, по меньшей мере, с FLT3 макаки, и/или второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, также связывается, по меньшей мере, с CD3 макаки. Предпочтительной макакой является *Macaca fascicularis*. Также включена *Macaca mulatta* (макак-резус).

Согласно одному аспекту настоящего изобретения первый связывающий домен связывается с FLT3 человека и дополнительно связывается с FLT3 макаки, таким как FLT3 *Macaca fascicularis*, и, более предпочтительно, с FLT3 макаки, экспрессируемом на поверхности клеток макаки. Предпочтительный FLT3 *Macaca fascicularis* представлен в последовательности SEQ ID NO: 802. Аффинность указанного первого связывающего домена в отношении FLT3 макаки составляет предпочтительно ≤15 нМ, более предпочтительно ≤10 нМ, еще более предпочтительно ≤5 нМ, еще более предпочтительно ≤1 нМ, еще более предпочтительно ≤0,5 нМ, еще более предпочтительно ≤0,1 нМ и наиболее предпочтительно ≤0,05 нМ или даже ≤0,01 нМ.

Предпочтительно разница в аффинности конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением в отношении связывания FLT3 макаки и связывания FLT3 человека [FLT3 макаки: FLT3 человека] (по оценке с применением, например, *BiaCore* или анализа Скэтчарда) составляет <100, предпочтительно <20, более предпочтительно <15, также предпочтительно <10, еще более предпочтительно <8, более предпочтительно <6 и наиболее предпочтительно <2. Предпочтительные диапазоны разницы в аффинности конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением в отношении связывания FLT3 макаки и связывания FLT3 человека охватывают значения от 0,1 до 20, более предпочтительно от 0,2 до 10, еще более предпочтительно от 0,3 до 6, еще более предпочтительно от 0,5 до 3 или от 0,5 до 2,5, и наиболее предпочтительно от 0,5 до 2 или от 0,6 до 2. См. раздел примеров 5.

Согласно одному варианту реализации указанной конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением второй связывающий домен связывается с CD3-эпсилон человека и CD3-эпсилон *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* или *Saimiri sciureus*. Предпочтительно указанный второй связывающий домен связывается с внеклеточным эпитопом указанных цепей CD3-эпсилон. Предполагается также, что указанный второй связывающий домен может связываться с внеклеточным эпитопом человека и цепью CD3-эпсилон *Macaca*. Наиболее предпочтительный эпитоп CD3-эпсилон расположен в области остатков аминокислот 1-27 внеклеточного домена CD3-эпсилон человека. Еще более конкретно, указанный эпитоп содержит, по меньшей мере, последовательность аминокислот Gln-Asp-Gly-Asn-Glu. И *Callithrix jacchus*, и *Saguinus oedipus* представляют собой приматов Нового Света из семейства *Callitrichidae*, а *Saimiri sciureus* представляет собой примата Нового Света из семейства *Cebidae*.

В частности, предпочтительно, чтобы в указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, содержал VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из:

(а) CDR-L1 согласно последовательности SEQ ID NO: 27 из WO 2008/119567, CDR-L2 согласно последовательности SEQ ID NO: 28 из WO 2008/119567 и CDR-L3 согласно последовательности SEQ ID

NO: 29 из WO 2008/119567;

(b) CDR-L1 согласно последовательности SEQ ID NO: 117 из WO 2008/119567, CDR-L2 согласно последовательности SEQ ID NO: 118 из WO 2008/119567 и CDR-L3 согласно последовательности SEQ ID NO: 119 из WO 2008/119567 и

(c) CDR-L1 согласно последовательности SEQ ID NO: 153 из WO 2008/119567, CDR-L2 согласно последовательности SEQ ID NO: 154 из WO 2008/119567 и CDR-L3 согласно последовательности SEQ ID NO: 155 из WO 2008/119567.

Согласно альтернативному предпочтительному варианту реализации указанной конструкции антигена согласно настоящему изобретению указанный второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из:

(a) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 12 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 13 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 14 из WO 2008/119567;

(b) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 30 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 31 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 32 из WO 2008/119567;

(c) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 48 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 49 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 50 из WO 2008/119567;

(d) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 66 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 67 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 68 из WO 2008/119567;

(e) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 84 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 85 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 86 из WO 2008/119567;

(f) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 102 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 103 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 104 из WO 2008/119567;

(g) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 120 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 121 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 122 из WO 2008/119567;

(h) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 138 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 139 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 140 из WO 2008/119567;

(i) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 156 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 157 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 158 из WO 2008/119567 и

(j) CDR-H1 согласно последовательности SEQ ID NO: 174 из WO 2008/119567, CDR-H2 согласно последовательности SEQ ID NO: 175 из WO 2008/119567 и CDR-H3 согласно последовательности SEQ ID NO: 176 из WO 2008/119567.

Также предпочтительно, чтобы второй связывающий домен указанной конструкции антигена согласно настоящему изобретению, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, содержал VL-область, выбранную из группы, состоящей из VL-области, представленной в последовательностях SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 99 и SEQ ID NO: 102 (см. также SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 или 165 из WO 2008/119567).

Как вариант, предпочтительно, чтобы указанный второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, содержал VH-область, выбранную из группы, состоящей из VH-области, представленной в последовательностях SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 101 (см. также SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 или 181 из WO 2008/119567).

Более предпочтительно, указанная конструкция антигена согласно настоящему изобретению характеризуется вторым связывающим доменом, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, содержащим VL-область и VH-область, выбранные из группы, состоящей из:

(a) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 17 или 21 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 15 или 19 из WO 2008/119567;

(b) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 35 или 39 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 33 или 37 из WO 2008/119567;

(c) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 53 или 57 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 51 или 55 из WO 2008/119567;

(d) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 71 или 75 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 69 или 73 из WO 2008/119567;

(e) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 89 или 93 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 87 или 91 из WO 2008/119567;

(f) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 107 или 111 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 105 или 109 из WO 2008/119567;

(g) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 125 или 129 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 123 или 127 из WO 2008/119567;

(h) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 143 или 147 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 141 или 145 из WO 2008/119567;

(i) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 161 или 165 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 159 или 163 из WO 2008/119567; и

(j) VL-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 179 или 183 из WO 2008/119567, и VH-области, представленной в последовательности SEQ ID NO: 177 или 181 из WO 2008/119567.

Также предпочтительным для указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению является второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, содержащий VL-область, представленную в последовательности SEQ ID NO: 102, и VH-область, представленную в последовательности SEQ ID NO: 101.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению связывающие домены и, в частности, второй связывающий домен (который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки) имеют следующий формат: пары VH-областей и VL-областей находятся в формате одноцепочечного антитела (scFv). Указанные VH- и VL-области расположены в порядке VH-VL или VL-VH. Предпочтительно VH-область располагается в направлении N-конца от линкерной последовательности, а VL-область располагается в направлении C-конца от линкерной последовательности.

Предпочтительный вариант реализации вышеописанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению характеризуется вторым связывающим доменом, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, содержащей последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103 (см. также последовательности SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 или 187 из WO 2008/119567).

Также предусмотрена дополнительная функция конструкции антитела согласно настоящему изобретению, помимо функции связывания с целевыми молекулами FLT3 и CD3. В указанном формате указанная конструкция антитела представляет собой трифункциональную или многофункциональную конструкцию антитела, нацеленную на целевые клетки за счет связывания с FLT3, опосредующую цитотоксическую Т-клеточную активность за счет связывания CD3 и обеспечивающую дополнительную функцию, такую как полностью функциональный константный домен Fc, опосредующий антитело-зависимую клеточную цитотоксичность за счет рекрутинга эффекторных клеток, таких как НК-клетки, метку (флуоресцентную и т.п.), терапевтический агент, такой как токсин или радионуклид, и/или способ увеличения времени полужизни в сыворотке, и т.п.

Примеры способов увеличения времени полужизни в сыворотке конструкций антитела согласно настоящему изобретению включают пептиды, белки или домены белков, которые слиты или иным образом присоединены к указанной конструкции антитела. Группа пептидов, белков или белковых доменов включает связывание пептидов с другими белками с предпочтительным фармакокинетическим профилем в организме человека, такими как сывороточный альбумин (см. WO 2009/127691). Согласно альтернативной концепции такие увеличивающие время полужизни пептиды включают пептиды, связывающиеся с неонатальным Fc-рецептором (FcRn, см. WO 2007/098420), который может также применяться в конструкциях согласно настоящему изобретению. Концепция прикрепления доменов белков большего размера или полных белков включает, например слияние с сывороточным альбумином человека, вариантами или мутантами сывороточного альбумина человека (см. WO 2011/051489, WO 2012/059486, WO 2012/150319, WO 2013/135896, WO 2014/072481, WO 2013/075066) или его доменами, а также слияние с константной областью иммуноглобулинов (доменов Fc) и их вариантов. Такие варианты Fc-доменов могут быть оптимизированы /модифицированы для обеспечения требуемого спаривания димеров или мультимеров, для отмены связывания Fc-рецептора (например, Fcγ-рецептора) или по другим причинам. Дополнительная известная в данной области техники концепция, используемая для увеличения времени полужизни малых белковых соединений в организме человека, заключается в пегилировании указанных соединений, например, конструкции антитела согласно настоящему изобретению.

Согласно предпочтительному варианту реализации указанная конструкция антитела согласно настоящему изобретению описана следующим образом:

(a) полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из по-

следовательностей SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789; и SEQ ID NO: 799;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103; и

необязательно, гистидиновую (His) метку, такую как представленная в последовательности SEQ ID NO 10;

(b) полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца:

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789; и SEQ ID NO: 799;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103;

необязательно, пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 104-134; и

необязательно, гистидиновую (His) метку, такую как представленная в последовательности SEQ ID NO 10;

(c) полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца:

полипептид с последовательностью аминокислот QRFVTGHFGGLX₁PANG (SEQ ID NO: 135), где X₁ представляет собой Y или H; и

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789; и SEQ ID NO: 799;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103;

полипептид с последовательностью аминокислот QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 137) или QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 139); и

необязательно, гистидиновую (His) метку, такую как представленная в последовательности SEQ ID NO 10;

(d) полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 101;

пептидный линкер с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 8;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 748, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 788 и SEQ ID NO: 798; и остатка серина на C-конце;

полипептид с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 140; и

полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 577, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 787 и SEQ ID NO: 797;

пептидный линкер с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 8;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 99 и SEQ ID NO: 102; и остатка серина на C-конце;

полипептид с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 141;

(e) полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца, полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 101;

пептидный линкер с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 8;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498,

SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 748, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 788 и SEQ ID NO: 798;

полипептид с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 142; и

полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца,

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 577, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 787 и SEQ ID NO: 797;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 8;

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 99 и SEQ ID NO: 102; и остатка серина на C-конце;

[CD3 VL] полипептид с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 143;

(f) [V5 Гетеро-Fc] полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца,

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789; и SEQ ID NO: 799;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103; и

полипептид с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 144; и

полипептид с последовательностью аминокислот, представленной в последовательности SEQ ID NO: 145;

(g) полипептид, содержащий в представленном ниже порядке, начиная с N-конца,

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и

SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789; и SEQ ID NO: 799;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9; и

третий домен, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 843-850.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения связывание указанного первого связывающего домена с FLT3 человека снижено за счет FLT3-лиганда на 25% или менее предпочтительно на 20% или менее, более предпочтительно на 15% или менее, также предпочтительно на 10% или менее, еще более предпочтительно на 8% или менее, более предпочтительно на 6% или менее и наиболее предпочтительно на 2% или менее.

Согласно подробному описанию в примере 18 было неожиданным образом обнаружено, что конструкции, содержащие FL-53, FL-54, FL-61, F-62, FL-63 и FL-64, все из которых связываются с эпитопным кластером 3 FLT3, все еще демонстрируют сигнал связывания, превышающий порог, описанный в примере 18, хотя эпитоп для указанных связывающих элементов находится в области, описанной для взаимодействия лиганда FLT3 с FLT3.

Кроме того, принимая во внимание взаимодействие лиганда FLT3 с областью эпитопного кластера 3, было также сделано предположение, что на связывающий элемент для более отдаленного эпитопного кластера, такого как кластер 1 FLT3, не будет влиять конкуренция с лигандом FLT3. Имелось, однако, значимое число связывающих элементов, не удовлетворяющих условию 75% порога. Связывающие элементы FL-1-FL-53, FL-55-FL-60 и FL-65 входили в группу связывающих элементов, не чувствительных к конкуренции с лигандом FLT3.

Согласно описанию выше несколько предпочтительных конструкций антитела согласно настоящему изобретению модифицируют путем слияния с другим фрагментом, таким как альбумин или варианты альбумина. Как будет понятно специалисту, в том случае, если указанные слитые конструкции охарактеризованы исходя из их свойств, в частности, аффинности в отношении мишени или цитотоксической активности, можно ожидать, что аналогичные слитые конструкции или немодифицированные конструкции биспецифического антитела будут иметь аналогичные (или даже лучшие) свойства. Например, в том случае, если конструкция биспецифического антитела, слитая с альбумином, обладает поддающейся оценке или желательной цитотоксической активностью или аффинностью в отношении мишени, можно ожидать, что такая же/аналогичная или даже более высокая цитотоксическая активность/аффинность в отношении мишени будет наблюдаться для конструкции без альбумина.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом реализации конструкция биспецифического антитела согласно настоящему изобретению включает (помимо двух связывающих доменов) третий домен, который содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнир, домен CH2 и домен CH3, причем указанные два полипептида (или полипептидных мономера) слиты друг с другом посредством пептидного линкера. Предпочтительно указанный третий домен содержит, в направлении от N-конца к C-концу: шарнир-CH2-CH3-линкер-шарнир-CH2-CH3. Предпочтительные последовательности аминокислот указанного третьего домена представлены в последовательностях SEQ ID NO: 843-850. Каждый из указанных двух полипептидных мономеров предпочтительно имеет последовательность аминокислот, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 835-842, или последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную указанным последовательностям. Согласно другому предпочтительному варианту реализации указанный первый и второй связывающий домены конструкции биспецифического антитела согласно настоящему изобретению слиты с указанным третьим доменом посредством пептидного линкера, который, например, выбран из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9.

В соответствии с настоящим изобретением "шарнир" представляет собой шарнирную область IgG. Указанная область может быть идентифицирована аналогичным образом с применением нумерации по Kabat, см. положения 223-243 по Kabat. В соответствии с вышеизложенным, минимальному требованию для "шарнира" удовлетворяют остатки аминокислот, соответствующие отрезку последовательности IgG₁ от D231 до P243 в соответствии с нумерацией по Kabat. Термины CH2 и CH3 относятся к константным областям 2 и 3 тяжелых цепей иммуноглобулина. Указанные области могут также быть идентифицированы аналогичным образом с применением нумерации по Kabat, см. положения по Kabat 244-360 для

CH2 и положений по Kabat 361-478 для CH3. Предполагается, что иммуноглобулины содержат некоторые вариации, затрагивающие область Fc IgG₁, область Fc IgG₂, область Fc IgG₃, область Fc IgG₄, область Fc IgM, область Fc IgA, область Fc IgD и область Fc IgE (см., например, Padlan, Molecular Immunology, 31(3), 169-217 (1993)). Термин "мономер Fc" относится к последним двум константным областям тяжелых цепей IgA, IgD и IgG, и последним трем константным областям тяжелых цепей IgE и IgM. Мономер Fc может также включать гибкий шарнир, расположенный в направлении N-конца от указанных доменов. В случае IgA и IgM мономер Fc может включать J-цепь. В случае IgG Fc-часть содержит домены иммуноглобулина CH2 и CH3, а также шарнир между первыми двумя доменами и CH2. Хотя границы Fc-части иммуноглобулина могут варьировать, пример Fc-части тяжелой цепи IgG человека, содержащей функциональный шарнир, домены CH2 и CH3, может быть определена, например, таким образом, что она содержит остатки от D231 (в шарнирном домене) до P476 (на C-конце домена CH3), или остатки от D231 до L476, соответственно, в случае IgG₄; указанная нумерация соответствует системе Kabat.

Конструкция антитела согласно настоящему изобретению может, соответственно, содержать в направлении от N-конца к C-концу:

- (a) первый связывающий домен;
- (b) пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: последовательностей SEQ ID NO: 1-9;
- (c) второй связывающий домен;
- (d) пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 6, 8 и 9;
- (e) первый полипептидный мономер третьего домена (содержащий шарнир, домен CH2 и домен CH3);
- (f) пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 852, 853, 854 и 855; и
- (g) второй полипептидный мономер третьего домена (содержащий шарнир, домен CH2 и домен CH3).

Также предпочтительно, чтобы указанная конструкция антитела согласно настоящему изобретению включала, в направлении от N-конца к C-концу:

первый связывающий домен, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249 и SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279 и SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 319 и SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379 и SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419 и SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449 и SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479 и SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 519 и SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549 и SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 579 и SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619 и SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649 и SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679 и SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719 и SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749 и SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779 и SEQ ID NO: 789; и SEQ ID NO: 799;

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1-9;

второй связывающий домен, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103 (см. также последовательности SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 или 187 из WO 2008/119567);

пептидный линкер, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 6, 8 и 9; и

третий домен, имеющий последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 843-850.

Согласно предпочтительному варианту реализации конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением содержит полипептид или состоит из полипептида, представленного в последовательностях SEQ ID NO: 856-871.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением указанная конструкция антитела содержит полипептид или состоит из полипептида, представленного в последовательности SEQ ID NO: 856, 858, 860, 862, 864, 866, 868 и 870.

Согласно одному альтернативному предпочтительному варианту реализации конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением указанная конструкция антитела содержит полипептид или состоит из полипептида, представленного в последовательности SEQ ID NO: 857, 859, 861, 863, 865, 867, 869 и 871.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением содержит полипептид или состоит из полипептида, представленного в последовательностях SEQ ID NO: 858, 859, 862, 863, 864 и 865.

Ковалентные модификации конструкций антитела также включены в объем настоящего изобретения, и обычно, однако не всегда, осуществляются посттрансляционно. Например, несколько типов ковалентных модификаций конструкции антитела вводят в молекулу путем проведения реакции специфических остатков аминокислот из указанной конструкции антитела с органическим дериватирующим агентом, который способен вступать в реакцию с выбранными боковыми цепями, или N- или C-концевыми остатками.

Для цистеинильных остатков чаще всего проводят реакцию с α -галогенацетатами (и соответствующими аминами), такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, с получением карбоксиметильных или карбоксиамидометильных производных. Цистеинильные остатки также дериватируют путем проведения реакции с бромтрифторацетоном, α -бром- β -(5-имидозил) пропионовой кислотой, хлорацетилфосфатом, N-алкилмалеимидами, 3-нитро-2-пиридилдисульфидом, метил-2-пиридилдисульфидом, п-хлорортутьбензоатом, 2-хлорортуть-4-нитрофенолом или хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом.

Гистидильные остатки дериватируют путем проведения реакции с диэтилпирокарбонатом при pH 5,5-7,0, поскольку указанный агент является относительно специфическим в отношении гистидильной боковой цепи. Также подходит для применения пара-бромфенацилбромид; указанную реакцию предпочтительно проводят в 0,1 М какодилате натрия при pH 6,0. Реакцию лизинильных и аминоконцевых остатков проводят с ангидридами янтарной кислоты или других карбоновых кислот. Дериватизация указанными агентами оказывает эффект обращения заряда лизинильных остатков. Другие подходящие реагенты для дериватизации альфа-аминосодержащих остатков включают имидозиферы, такие как метилпиколинимидат; пиридоксальфосфат; пиридоксаль; хлорборгидрид; тринитробензенсульфоновую кислоту; O-метилизомочевину; 2,4-пентандион; и катализируемую трансаминазой реакцию с глиоксилатом.

Аргинильные остатки модифицируют путем проведения реакции с одним или несколькими стандартными реагентами, в том числе фенилглиоксалем, 2,3-бутандионом, 1,2-циклогександионом и нингидрином. Для дериватизации остатков аргинина необходимо, чтобы реакция проводилась в щелочных условиях, ввиду высокого значения pKa гуанидиновой функциональной группы. Кроме того, указанные реагенты могут вступать в реакцию с группами лизина а также эpsilon-аминогруппой аргинина.

Может осуществляться специфическая модификация тирозильных остатков, с особым акцентом на введение спектральных меток в тирозильные остатки путем проведения реакции с ароматическими соединениями диазония или тетранитрометаном. Чаще всего используют N-ацетилимидазол и тетранитрометан для получения O-ацетилтирозильных веществ и 3-нитропроизводных, соответственно. Тирозильные остатки иодинируют с применением ^{125}I или ^{131}I для получения меченых белков для применения в радиоиммунологическом анализе, для чего подходит описанный выше способ с хлорамином T.

Карбоксильные боковые группы (аспартильные или глутамильные) селективно модифицируют путем проведения реакции с карбодиимидами ($\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N--R}'$), где R и R' представляют собой необязательно разные алкильные группы, такие как 1-циклогексил-3-(2-морфолинил-4-этил)карбодиимид или 1-этил-3-(4-азоний-4,4-диметилпентил)карбодиимид. Кроме того, аспартильные или глутамильные остатки преобразуют в аспарагинильные и глутаминильные остатки путем проведения реакции с ионами аммония.

Дериватизация бифункциональными агентами подходит для перекрестного связывания конструкций антитела согласно настоящему изобретению с водонерастворимой опорной матрицей или поверхностью для применения в различных методах. Широко используемые агенты для перекрестного связывания включают, например, 1,1-бис(диазоацетил)-2-фенилэтан, глутаральдегид, сложные эфиры N-гидроксисукцинимиды, например, сложные эфиры с 4-азидосалициловой кислотой, гомобифункциональные имидозиферы, в том числе дисукцинимидильные сложные эфиры, такие как 3,3'-дитиобис(сукцинимидилпропионат), и бифункциональные малеимиды, такие как бис-N-малеимида-1,8-октан. Дериватирующие агенты, такие как метил-3-[(п-азидофенил)дитио]пропиоимидат дают фотоактивируемые промежуточные продукты, которые способны образовывать перекрестные связи на свету. Как вариант, для иммобилизации белка применяют реакционноспособные водонерастворимые матрицы, такие как активированные цианогенбромидом углеводы и реакционноспособные субстраты согласно описанию в патентах США №№ 3969287; 3691016; 4195128; 4247642; 4229537 и 4330440.

Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто дезамидируют до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков соответственно. Как вариант, указанные остатки дезамидируют в умеренно кислых условиях. Любая форма указанных остатков включена в объем настоящего изобретения.

Другие модификации включают гидроксирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α -аминогрупп боковых цепей лизина, аргинина и гистидина (Т. Е. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

Другой тип ковалентной модификации конструкций антител, входящих в объем настоящего изобретения, включает изменение паттерна гликозилирования белка. Как известно в данной области техники, паттерны гликозилирования могут зависеть как от последовательности белка (например, от присутствия или отсутствия конкретных гликозилируемых остатков аминокислот, что обсуждается ниже), так и от клетки-хозяина или организма, в котором продуцируется указанный белок. Конкретные экспрессионные системы обсуждаются ниже.

Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное гликозилирование относится к прикреплению фрагмента углевода к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного прикрепления фрагмента углевода к боковой цепи аспарагина. Соответственно, присутствие любой из указанных трипептидных последовательностей в полипептиде приводит к возникновению сайта потенциального гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к прикреплению одного из Сахаров, N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы, к гидроксикарбонильной группе, чаще всего серину или треонину, хотя могут также применяться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

Сайты гликозилирования может быть удобно добавлять к конструкции антитела путем изменения последовательности аминокислот таким образом, чтобы она содержала один или более из вышеописанных трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Указанное изменение может также осуществляться путем добавления одного или более остатков серина или треонина в стартовую последовательность или замены на один или более остатков серина или треонина в стартовой последовательности (для сайтов O-связанного гликозилирования). Для простоты последовательность аминокислот конструкций антитела предпочтительно изменяют путем замен на уровне ДНК, в частности путем введения мутаций заранее выбранных оснований в ДНК, кодирующую указанный полипептид, таким образом, чтобы получить кодоны, транслируемые в требуемые аминокислоты.

Другим способом увеличения числа углеводных фрагментов на конструкции антитела является химическое или ферментативное присоединение гликозидов к белку. Преимуществом указанных процедур является то, что продуцирование в клетке-хозяине белка, способного подвергаться N- и O-связанному гликозилированию, не требуется. В зависимости от применяемого способа присоединения сахар(а) может(гут) быть присоединен(ы) к (а) аргинину и гистидину, (b) свободным карбоксильным группам, (c) свободным сульфгидрильным группам, таким как сульфгидрильные группы цистеина, (d) свободным гидроксильным группам, таким как гидроксильные группы серина, треонина или гидроксипролина, (e) ароматическим остаткам, таким как ароматические остатки фенилаланина, тирозина или триптофана, или (f) амидной группе глутамина. Указанные способы описаны в WO 87/05330, и в источнике: Aplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306.

Удаление углеводных фрагментов, присутствующих на изначальной конструкции антитела, может осуществляться химическим или ферментативным способом. Для химического дегликозилирования необходимо воздействовать на белок соединением трифторметансульфоновой кислоты, или эквивалентным соединением. Указанная обработка приводит к расщеплению большинства или всех Сахаров, за исключением соединяющего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), а полипептид остается интактным. Химическое дегликозилирование описано в источниках: Nakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 и Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131. Ферментативное расщепление углеводных фрагментов на полипептидах может быть достигнуто путем применения различных эндо- и экзогликозидаз согласно описанию в источнике: Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350. Гликозилирование по потенциальным сайтам гликозилирования может быть предотвращено путем применения соединения туникамицина согласно описанию у Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105. Туникамицин блокирует образование связей белков с N-гликозидами.

Другие модификации указанной конструкции антитела также предусмотрены настоящим изобретением. Например, другой тип ковалентной модификации указанной конструкции антитела включает соединение указанной конструкции антитела с различными небелковоподобными полимерами, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, различными полиолами, такими как полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полиоксикарбонилы или сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, согласно способу, описанному в патентах США №№ 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 или 4179337. Кроме того, как известно в данной области техники, могут осуществляться замены аминокислот в различных положениях в пределах конструкции антитела, например, для облегчения добавления полимеров, таких как ПЭГ.

Согласно некоторым вариантам реализации ковалентная модификация конструкций антитела согласно настоящему изобретению включает добавление одной или более меток. Группа для мечения может быть присоединена к конструкции антитела посредством спейсерных фрагментов различной длины для уменьшения потенциального стерического затруднения. В данной области техники известны и могут применяться при реализации настоящего изобретения различные способы мечения белков. Термин "метка" или "группа для мечения" относится к любой детектируемой метке. В общем, метки относятся к раз-

ным классам в зависимости от анализа, в котором их предполагается детектировать - приведенные ниже примеры включают, не ограничиваясь перечисленными:

а) изотопные метки, которые могут представлять собой радиоактивные изотопы или тяжелые изотопы, такие как радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I);

б) магнитные метки (например, магнитные частицы);

в) редокс-активные фрагменты;

д) оптические красители (в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, хромофоры, флуоресцентные вещества и флуорофоры) такие как флуоресцентные группы (например, ФИТЦ, родамин, лантанидные люминофоры), хемиллюминесцентные группы и флуорофоры, которые могут представлять собой либо "низкомолекулярные" флуоресцирующие вещества, либо белковоподобный флуоресцирующие вещества;

е) ферментативные группы (например, пероксидаза хрена, β -галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза);

ф) биотинилированные группы;

г) заранее заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности с лейциновой застежкой, сайты связывания вторичных антител, связывающие металлы домены, эпитопные метки и т.п.).

Под "флуоресцентной меткой" подразумевается любая молекула, которая может быть детектирована за счет присущих ей флуоресцентных свойств. Подходящие флуоресцентные метки включают, не ограничиваясь перечисленными, флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метил-кумарины, пирен, малахитовый зеленый, стильбен, люцифер желтый (Lucifer Yellow), каскад голубой (Cascade Blue J), техасский красный (Texas Red), IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy5, Cy5.5, LC Red 705, орегонский зеленый (Oregon green), красители Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), каскад голубой (Cascade Blue), каскад желтый (Cascade Yellow) и R-фикоэритрин (ФЭ) (Molecular Probes, Юджин, Орегон), ФИТЦ, родамин и техасский красный (Texas Red) (Pierce, Рокфорд, Иллинойс), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Питтсбург, Пенсильвания). Подходящие оптические красители, в том числе флуорофоры, описаны в руководстве Molecular Probes Handbook, Richard P. Haugland.

Подходящие белковоподобные флуоресцентные метки также включают, не ограничиваясь перечисленными, зеленый флуоресцентный белок, в том числе белок GFP видов Renilla, Ptilosarcus или Aequorea (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc., номер доступа в Genbank: U55762), синий флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc., 1801, Зап. бульв. Де Мезоннев, 8 эт., Монреаль, Квебек, Канада НЗН 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182), усиленный желтый флуоресцентный белок (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люциферазу (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β -галактозидазу (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) и Renilla (WO 92/15673, WO 95/07463, WO 98/14605, WO 98/26277, WO 99/49019, патенты США №№ 5292658; 5418155; 5683888; 5741668; 5777079; 5804387; 5874304; 5876995; 5925558).

Домены с лейциновой застежкой представляют собой пептиды, которые способствуют олигомеризации белков, в которых они обнаруживаются. Лейциновые застежки были впервые идентифицированы в нескольких ДНК-связывающих белках (Landschulz et al., 1988, Science 240:1759), а затем были обнаружены в различных других белках. К известным лейциновым застежкам относятся встречающиеся в природе пептиды и их производные, которые димеризуются или тримеризуются. Примеры доменов с лейциновой застежкой, подходящих для получения растворимых олигомерных белков, описаны в РСТ-заявке WO 94/10308, а лейциновая застежка, происходящая из легочного белка-сурфактанта D (SPD), описана в источнике: Норре et al., 1994, FEBS Letters 344:191. Применение модифицированной лейциновой застежки, которая обеспечивает стабильную тримеризацию слитого с ней гетерологичного белка, описан в источнике: Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78. Согласно одному подходу рекомбинантные слитые белки, содержащие фрагмент или производное антитела FLT3, слитый(ое) с пептидной лейциновой застежкой, экспрессируют в подходящих клетках-хозяевах, и образующиеся растворимые олигомерные фрагменты или производные антител FLT3 выделяют из культурального супернатанта.

Конструкция антитела согласно настоящему изобретению может также содержать дополнительные домены, которые, например, облегчают выделение указанной молекулы или связаны с адаптацией фармакокинетического профиля указанной молекулы. Домены, облегчающие выделение конструкции антитела, могут быть выбраны из пептидных мотивов или вторично введенных фрагментов, которые могут быть захвачены с помощью способа выделения, например, на колонке для выделения. Неограничивающие варианты реализации таких дополнительных доменов включают пептидные мотивы, известные как Мус-метка, НАТ-метка, НА-метка, ТАР-метка, GST-метка, хитинсвязывающий домен (CBD-метка), мальтоза-связывающий белок (МВР-метка), Flag-метка, Strep-метка, и их варианты (например, StrepII-

метка), а также His-метку. Все раскрытые в настоящем документе конструкции антитела, охарактеризованные на основании идентифицированных областей CDR, предпочтительно содержат домен гистидиновой (His) метки, известный в общем случае как повтор последовательных остатков His в последовательности аминокислот молекулы, предпочтительно содержащий пять, более предпочтительно - шесть остатков His (гекса-гистидин). His-метка может быть расположена, например, на N- или C-конце указанной конструкции антитела; предпочтительно, она расположена на C-конце. Наиболее предпочтительно, гекса-гистидиновая метка (НННННН) (SEQ ID NO: 10) соединена с C-концом конструкции антитела в соответствии с настоящим изобретением посредством пептидной связи.

Первый связывающий домен конструкции антитела согласно настоящему изобретению связывается с FLT3 человека на поверхности целевой клетки. Предпочтительная последовательность аминокислот FLT3 человека представлена в последовательностях 801, 803, 804 и 805. Следует понимать, что термин "на поверхности" в контексте настоящего изобретения означает, что связывающий домен специфически связывается с эпитопом, содержащимся во внеклеточном домене FLT3 (ВКД FLT3, см. SEQ ID NO:813). Первый связывающий домен в соответствии с настоящим изобретением, соответственно, предпочтительно связывается с FLT3 при экспрессии клетками или линиями клеток, экспрессирующими его естественным образом, и/или клетками или линиями клеток, трансформированными или (стабильно/временно) трансфицированными FLT3. Согласно предпочтительному варианту реализации указанный первый связывающий домен также связывается с FLT3 в том случае, если FLT3 применяют в качестве молекулы "мишени" или "лиганда" в анализе связывания *in vitro*, таком как ВІАсоге или анализ Скэтчарда. "Целевая клетка" может быть представлена любой прокариотической или эукариотической клеткой, экспрессирующей FLT3 на поверхности; предпочтительно, целевая клетка представляет собой клетку, которая входит в состав организма человека или животного, такую как клетка рака яичников, клетка рака поджелудочной железы, клетка мезотелиомы, клетка рака легкого, клетка рака желудка и клетка рака молочной железы с тройным негативным фенотипом.

Термин "ВКД FLT3" относится к форме FLT3, которая по существу не содержит трансмембранных и цитоплазматических доменов FLT3. Специалисту будет понятно, что трансмембранный домен, идентифицированный для полипептида FLT3 согласно настоящему изобретению, идентифицирован на основании критериев, часто используемых в данной области техники для идентификации указанного типа гидрофобного домена. Точные границы трансмембранного домена могут варьировать, однако вероятнее всего не более чем приблизительно на 5 аминокислот с каждой стороны домена, конкретным образом описанного в настоящем документе. Предпочтительный ВКД FLT3 человека представлен в последовательности SEQ ID NO: 813.

Аффинность указанного первого связывающего домена в отношении FLT3 человека предпочтительно составляет ≤ 20 нМ, более предпочтительно ≤ 10 нМ, еще более предпочтительно ≤ 5 нМ, еще более предпочтительно ≤ 2 нМ, еще более предпочтительно ≤ 1 нМ, еще более предпочтительно $\leq 0,6$ нМ, еще более предпочтительно $\leq 0,5$ нМ и наиболее предпочтительно $\leq 0,4$ нМ. Аффинность может быть измерена, например, в анализе ВІАсоге или в анализе Скэтчарда, например, согласно описанию в примерах. Другие способы определения аффинности также хорошо известны специалисту.

Также предусмотрены модификации последовательностей аминокислот конструкций антитела согласно описанию в настоящем документе. Например, может быть желательно улучшение сродства к связыванию (аффинности) и/или других биологических свойств указанной конструкции антитела. Варианты последовательностей аминокислот конструкций антитела получают путем введения подходящих изменений нуклеотидов в нуклеиновую кислоту указанных конструкций антитела, или посредством пептидного синтеза. Все описанные ниже модификации последовательности аминокислот должны обеспечивать получение конструкции антитела, сохраняющей требуемую биологическую активность (связывание с FLT3 и с CD3) немодифицированной исходной молекулы.

Термин "аминокислота", или "остаток аминокислоты", как правило, относится к аминокислоте, определенной в данной области техники, например, аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из: аланина (Ala, или А); аргинина (Arg, или R); аспарагина (Asn, или N); аспарагиновой кислоты (Asp, или D); цистеина (Cys, или С); глутамина (Gln, или Q); глутаминовой кислоты (Glu, или E); глицина (Gly, или G); гистидина (His, или H); изолейцина (Ile, или I); лейцина (Leu, или L); лизина (Lys, или K); метионина (Met, или M); фенилаланина (Phe, или F); пролина (Pro, или P); серина (Ser, или S); треонина (Thr, или T); триптофана (Trp, или W); тирозина (Tyr, или Y) и валина (Val, или V), хотя при необходимости могут применяться модифицированные, синтетические или редкие аминокислоты. Обычно аминокислоты распределяют в группы имеющих неполярную боковую цепь (например, Ala, Cys, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val); отрицательно заряженную боковую цепь (например, Asp, Glu); положительно заряженную боковую цепь (например, Arg, His, Lys); или незаряженную полярную боковую цепь (например, Asn, Cys, Gln, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp и Tyr) аминокислот.

Модификации аминокислот включают, например, удаления, и/или встраивания, и/или замены остатков в составе последовательностей аминокислот конструкций антитела. Для получения конечной конструкции осуществляют любую комбинацию удалений, встраиваний и замен при условии, что указанная

конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками. Изменения аминокислот также могут обуславливать изменения посттрансляционных процессов в конструкциях антитела, например изменение числа или положения сайтов гликозилирования.

Например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот могут быть встроены или удалены в каждой из областей CDR (разумеется, с учетом их длины), и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот могут быть встроены или удалены в каждой из областей FR. Предпочтительно встраивание последовательностей аминокислот включает слияние с аминоконцом и/или карбоксильным концом последовательностей аминокислот длиной от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 остатков до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также встраивание внутрь последовательностей одного или нескольких остатков аминокислот. Вариант предусматривающей встраивание конструкции антитела согласно настоящему изобретению включает слияние с N-концом или с C-концом указанной конструкции антитела фермента, или слияние с полипептидом, который увеличивает время полужизни указанной конструкции антитела в сыворотке.

Представляющие максимальный интерес сайты для мутагенеза путем замены включают области CDR тяжелой и/или легкой цепи, в частности, гипервариабельных областей, однако также предусмотрены изменения FR тяжелой и/или легкой цепи. Указанные замены предпочтительно представляют собой консервативные замены согласно описанию в настоящем документе. Предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот могут быть заменены в области CDR, и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, или 25 аминокислот могут быть заменены в каркасных областях (областях FR), в зависимости от длины указанной области CDR или FR. Например, если последовательность области CDR охватывает 6 аминокислот, предусмотрена замена одной, двух или трех из указанных аминокислот. Аналогичным образом, если последовательность области CDR охватывает 15 аминокислот, предусмотрена замена одной, двух, трех, четырех, пяти или шести из указанных аминокислот.

Подходящий способ идентификации определенных остатков или областей конструкций антитела, расположенных в предпочтительной для мутагенеза локализации, называют "аланин-сканирующим мутагенезом" согласно описанию в источнике: Cunningham and Wells, Science, 244: 1081-1085 (1989). Согласно указанному способу идентифицируют остаток или группу целевых остатков в составе конструкции антитела (например, заряженные остатки, такие как arg, asp, his, lys и glu) и заменяют на нейтральную или отрицательно заряженную аминокислоту (наиболее предпочтительно, на аланин или полиаланин), чтобы повлиять на взаимодействие аминокислот с эпитопом.

Затем положения аминокислот, демонстрирующие функциональную чувствительность к заменам, уточняют путем введения дополнительных или отличных вариантов в сайты замены или вместо сайтов замены. Таким образом, несмотря на то, что сайт или область введения вариации последовательности аминокислот заданы заранее, как таковая природа мутации необязательно должна быть заранее задана. Например, для анализа или оптимизации проявлений мутации в заданном сайте может проводиться сканирование аланином или случайный мутагенез в целевом кодоне или области, и скрининг экспрессированных вариантов конструкции антитела для поиска оптимальной комбинации требуемой активности. Техники введения мутаций замены в заранее заданные сайты в ДНК с известной последовательностью хорошо известны, например, мутагенез с праймером M13 и ПЦР-мутагенез. Скрининг мутантов выполняют с применением анализов антигенсвязывающей активности, например, анализов на связывание FLT3 или CD3.

В общем случае, при замене аминокислот в одной или более, или во всех областях CDR тяжелой и/или легкой цепи, предпочтительно, чтобы полученная таким образом последовательность "с заменами" была по меньшей мере на 60% или 65%, более предпочтительно на 70% или 75%, еще более предпочтительно на 80% или 85%, и наиболее предпочтительно на 90% или 95% идентична "оригинальной" последовательности CDR. Это означает, что степень идентичности последовательности "с заменами" зависит от длины области CDR. Например, область CDR, содержащая 5 аминокислот, предпочтительно на 80% идентична соответствующей последовательности с заменами, чтобы по меньшей мере одна аминокислота могла быть заменена. Соответственно, области CDR указанной конструкции антитела могут отличаться разной степенью идентичности соответствующим последовательностям с заменами, например, CDRL1 может быть идентична на 80%, а CDRL3 может быть идентична на 90%.

Предпочтительные замены (или замещения) представляют собой консервативные замены. Однако предусмотрена любая замена (в том числе неконсервативная замена, или один или более из "примеров замен", приведенных в табл. 1 ниже), при условии, что конструкция антитела сохраняет способность связываться с FLT3 посредством первого связывающего домена и с CD3 или CD3-эпсилон посредством второго связывающего домена; и/или ее области CDR идентичны полученной соответствующей последовательности с заменами (по меньшей мере на 60 или 65%, более предпочтительно на 70 или 75%, еще более предпочтительно на 80 или 85% и наиболее предпочтительно на 90 или 95% идентичны "оригинальной" последовательности области CDR).

Консервативные замены приведены в табл. 1 в столбце, озаглавленном "предпочтительные замены". В тех случаях, когда такие замены приводят к изменению биологической активности, могут быть введены более существенные изменения, названные "примерами замен" в табл. 1 или дополнительно пред-

ставленные ниже при описании классов аминокислот, и может проводиться скрининг продуктов для поиска требуемой характеристики.

Таблица 1. Замены аминокислот

Исходная аминокислота	Примеры замен	Предпочтительные замены
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	Ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	норлейцин, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	Ala	ala
Ser (S)	Thr	thr
Thr (T)	Ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

Существенные модификации биологических свойств конструкции антитела согласно настоящему изобретению осуществляют путем выбора замен, значимо различающихся по эффекту в отношении сохранения (а) структуры полипептидного остова в области замены, например в виде складчатой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в целевом сайте или (c) основной части боковой цепи. Встречающиеся в природе остатки разделены на группы на основании общих свойств боковых цепей: (1) гидрофобные: норлейцин, met, ala, val, leu, ile; (2) нейтральные гидрофильные: cys, ser, thr; (3) кислые: asp, glu; (4) основные: asn, gin, his, lys, arg; (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: gly, pro; и (6) ароматические: trp, tyr, phe.

Неконсервативные замены влекут за собой замену представителя одного из указанных классов на представителя другого класса. Любой остаток цистеина, не вовлеченный в сохранение надлежащей конформации конструкции антитела, может быть заменен обычно на серин для повышения устойчивости молекулы к окислению и предотвращения аберрантного перекрестного связывания. В то же время в антитело может быть добавлена цистеиновая связь или связи для повышения стабильности (в частности, если антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как Fv-фрагмент).

Идентичность и/или сходство последовательностей аминокислот определяют с применением стандартных техник, известных в данной области техники, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, алгоритма локальной идентичности последовательностей Смита и Уотермана (Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2:482), алгоритма выравнивания последовательностей по идентичности Нидлмана и Вунша (Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48:443), метода поиска подобия Пирсона и Липмана (Pearson and Lipman, 1988, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444), компьютеризированных вариантов указанных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA из пакета программного обеспечения Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Сайенс Драйв, Мэдисон, Висконсин), программы для выравнивания последовательностей Best Fit согласно описанию в источнике: Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387-395, предпочтительно с применением установленных по умолчанию параметров или путем осмотра. Предпочтительно процент идентичности вычисляют с применением FastDB на основе следующих параметров: штраф за несовпадение=1; штраф за пропуск в последовательности=1; штраф за размер пропуска=0,33; штраф за объединение=30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

Примером подходящего алгоритма является PILEUP. В PILEUP создается несколько последовательностей выравнивания из группы родственных последовательностей с использованием прогрессивного попарного выравнивания. Он также позволяет построить дерево, отражающее кластерные связи, используемые для выравнивания. В PILEUP применяется упрощенный способ прогрессивного выравнивания.

ния по Feng & Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360; указанный способ аналогичен описанному в источнике: Higgins and Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153. Подходящие параметры PILEUP включают штраф за введение пропуска по умолчанию=3,00, штраф за удлинение пропуска по умолчанию=0,10 и штраф за концевые пропуски.

Другим примером подходящего алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в источниках: Altschul et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Altschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 и Karin et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5787. В частности, подходящей программой с алгоритмом BLAST является программа WU-BLAST-2, происходящая из источника: Altschul et al., 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480. В WU-BLAST-2 используется несколько параметров поиска, для большинства из которых установлены значения по умолчанию. Устанавливают следующие значения настраиваемых параметров: длина перекрытия=1, доля перекрытия=0,125, пороговая длина слова (T)=II. Параметры HSP S и HSP S2 принимают динамические значения, устанавливаемые самой программой в зависимости от состава конкретной последовательности и состава конкретной базы данных, поиск по которой ведется для представляющей интерес последовательности; однако указанные значения могут быть скорректированы для увеличения чувствительности.

Дополнительный подходящий алгоритм представлен алгоритмом Gapped BLAST согласно источнику: Altschul et al., 1993, *Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402. В Gapped BLAST используются оценки замен из BLOSUM-62; порог T=9; метод двух совпадений для запуска удлинений без пропусков, цена за продолжения пропусков длиной k=10+k; X_u=16; X_g=40 для этапа поиска по базе данных и до 67 для этапа выведения данных указанных алгоритмов. Запуск выравниваний с пропусками происходит на основании оценки, соответствующей приблизительно 22 битам.

В общем случае гомология, сходство или идентичность аминокислот индивидуальных вариантов областей CDR составляет по меньшей мере 60% относительно последовательностей, представленных в настоящем документе, в более типичном случае гомология или идентичность предпочтительно увеличивается по меньшей мере до 65 или 70%, более предпочтительно по меньшей мере до 75 или 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере до 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и до почти 100%. Аналогичным образом, "процент (%) идентичности последовательностей нуклеиновых кислот" относительно последовательности нуклеиновой кислоты связывающих белков, идентифицированных в настоящем документе, определяется как процент остатков нуклеотидов в кандидатной последовательности, идентичных остаткам нуклеотидов в кодирующей последовательности указанной конструкции антитела. В конкретном способе используется модуль BLASTN пакета WU-BLAST-2 с настройками параметров по умолчанию, со значениями длины перекрытия и доли перекрытия, принятыми за 1 и 0,125 соответственно.

В общем случае гомология, сходство или идентичность последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих индивидуальные варианты областей CDR и последовательностей нуклеотидов, представленных в настоящем документе, составляет по меньшей мере 60%, и в более типичном случае гомология или идентичность предпочтительно увеличивается по меньшей мере до 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% и почти до 100%. Соответственно "вариант CDR" представляет собой вариант с заданной гомологией, сходством или идентичностью относительно исходной области CDR согласно настоящему изобретению, и сохраняет биологическую функцию, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, сохраняет по меньшей мере на 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% специфичности и/или активности исходной области CDR.

Согласно одному варианту реализации процент идентичности зародышевой линии человека и конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением составляет $\geq 70\%$ или $\geq 75\%$, более предпочтительно $\geq 80\%$ или $\geq 85\%$, еще более предпочтительно $\geq 90\%$ и наиболее предпочтительно $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$ или даже $\geq 96\%$. См. пример 8. Считается, что идентичность антителам, представляющим собой продукты генов зародышевой линии человека, является важным признаком, снижающим риск стимуляции терапевтическими белками иммунного ответа против лекарственного средства у пациента во время лечения. Hwang и Foote (Hwang & Foote, "Immunogenicity of engineered antibodies"; *Methods* 36 (2005) 3-10) демонстрируют, что уменьшение не принадлежащих человеку частей лекарственных конструкций антитела приводит к уменьшению риска индукции антител против лекарственного средства у пациентов во время лечения. Сравнение исчерпывающего количества прошедших клиническую оценку лекарственных средств на основе антител и соответствующих данных по иммуногенности выявило тренд, заключающийся в приобретении белками меньшей иммуногенности при гуманизации V-областей антител (в среднем у 5,1% пациентов) по сравнению с антителами, несущими неизмененные не принадлежащие человеку V-области (в среднем у 23,59% пациентов). Таким образом, желательно получение белковых терапевтических средств на основе V-области в форме конструкций антитела, имеющих более высокую степень идентичности последовательностям человека. С указанной целью определения идентичности зародышевой линии может проводиться выравнивание V-области VL с последовательностями аминокислот V-сегментов и J-сегментов зародышевой линии человека

(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>) с применением программного обеспечения Vector NTI, и последовательностью аминокислот, рассчитанной путем деления идентичных остатков аминокислот на общее число остатков аминокислот VL в процентах. То же самое может быть осуществлено для VH-сегментов (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>) за исключением того, что VH CDR3 может быть исключен ввиду значительного разнообразия и отсутствия существующих партнеров для выравнивания VH CDR3 зародышевой линии человека. После этого могут применяться рекомбинантные техники для увеличения идентичности последовательностей генам зародышевой линии антител человека.

Согласно дополнительному варианту реализации конструкции биспецифического антитела согласно настоящему изобретению демонстрируют высокие уровни выхода мономеров в стандартных условиях исследования, например, при стандартном двухэтапном способе очищения. Предпочтительно, выход мономеров конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением составляет $\geq 0,25$ мг/л супернатанта, более предпочтительно $\geq 0,5$ мг/л, еще более предпочтительно ≥ 1 мг/л, и наиболее предпочтительно ≥ 3 мг/л супернатанта.

Аналогичным образом может быть определен выход димерной изоформы конструкции антитела и, соответственно, процент мономеров (т.е. мономер: (мономер+димер)) конструкций антитела. Оценка продуктивности мономерных и димерных конструкций антитела и расчетный процент мономеров могут, например, быть получены на этапе очищения путем эксклюзионной хроматографии (SEC) культурально-го супернатанта в масштабе стандартизированного исследования в роллерных флаконах. Согласно одному варианту реализации процент мономерных конструкций антитела составляет $\geq 80\%$, более предпочтительно $\geq 85\%$, еще более предпочтительно $\geq 90\%$, и наиболее предпочтительно $\geq 95\%$.

Согласно одному варианту реализации конструкции антитела обладают предпочтительной стабильностью в плазме (отношение EC_{50} с плазмой к EC_{50} без плазмы), составляющей ≤ 5 или ≤ 4 , более предпочтительно $\leq 3,5$ или ≤ 3 , еще более предпочтительно $\leq 2,5$ или ≤ 2 , и наиболее предпочтительно $\leq 1,5$ или ≤ 1 . Стабильность конструкции антитела в плазме может быть протестирована путем инкубации указанной конструкции в плазме человека при 37°C в течение 24 ч с последующим определением EC_{50} в анализе цитотоксичности с высвобождением хрома-51. Эффекторные клетки в анализе цитотоксичности могут представлять собой стимулированные обогащенные положительными по CD8 клетками Т-клетки человека. Целевые клетки могут, например, представлять собой клетки CHO, трансфицированные FLT3 человека. Выбранное отношение эффекторных к целевым клеткам (Е:Т) может составлять 10:1. Пул плазмы человека, используемый для указанной цели, происходит из крови здоровых доноров, собранной с применением покрытых ЭДТК шприцев. Клеточные компоненты удаляют путем центрифугирования и собирают верхнюю фазу плазмы, а затем объединяют. В качестве контроля непосредственно перед анализом цитотоксичности конструкции антитела разводят в среде RPMI-1640. Стабильность в плазме рассчитывают как отношение EC_{50} (после инкубации с плазмой) к EC_{50} (в контроле). См. пример 13.

Также предпочтительно, чтобы конверсия конструкций антитела согласно настоящему изобретению из мономеров в димеры была незначительной. Указанная конверсия может быть измерена в разных условиях и проанализирована с применением высокоэффективной эксклюзионной хроматографии. См. пример 11. Например, инкубация мономерных изоформ конструкций антитела может проводиться в течение 7 дней при 37°C и концентрациях, составляющих, например, 100 мкг/мл или 250 мкг/мл, в инкубаторе. Предпочтительно, чтобы в указанных условиях процент димеров конструкций антитела согласно настоящему изобретению составлял $\leq 5\%$, более предпочтительно $\leq 4\%$, еще более предпочтительно $\leq 3\%$, еще более предпочтительно $\leq 2,5\%$, еще более предпочтительно $\leq 2\%$, еще более предпочтительно $\leq 1,5\%$ и наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ или $\leq 0,5\%$, или даже 0% .

Также предпочтительно, чтобы наблюдалась очень незначительная конверсия с образованием димеров конструкций биспецифического антитела согласно настоящему изобретению после нескольких циклов замораживания/размораживания. Например, концентрацию мономера указанной конструкция антитела доводят до 250 мкг/мл, например, в обычном рецепторном буфере и подвергают трем циклам замораживания/размораживания (замораживание при -80°C в течение 30 мин с последующим размораживанием в течение 30 мин при комнатной температуре), с последующим проведением высокоэффективной ЭХ для определения исходного процента мономеров конструкции антитела, которые перешли в димеры. Предпочтительно процент димеров конструкций биспецифического антитела составляет $\leq 0\%$, более предпочтительно $\leq 4\%$, еще более предпочтительно $\leq 3\%$, еще более предпочтительно $\leq 2,5\%$, еще более предпочтительно $\leq 2\%$, еще более предпочтительно $\leq 1,5\%$ и наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ или даже $\leq 0,5\%$, например, после трех циклов замораживания/размораживания.

Конструкции биспецифического антитела согласно настоящему изобретению предпочтительно проявляют благоприятную термостабильность с температурами агрегации, составляющими $\geq 45^\circ\text{C}$ или $\geq 50^\circ\text{C}$, более предпочтительно $\geq 52^\circ\text{C}$ или $\geq 54^\circ\text{C}$, еще более предпочтительно $\geq 56^\circ\text{C}$ или $\geq 57^\circ\text{C}$, и наиболее предпочтительно $\geq 58^\circ\text{C}$ или $\geq 59^\circ\text{C}$. Показатель термостабильности может быть определен через температуру агрегации антитела согласно описанию ниже: раствор антитела в концентрации 250 мкг/мл переносят в одноразовую кювету и помещают в устройство для динамического светорассеяния (DLS).

Образец нагревают от 40 до 70°C со скоростью 0,5°C/мин при постоянной регистрации измеряемого радиуса. Увеличение радиуса, которое указывает на плавление белка и агрегацию, используют для вычисления температуры агрегации антитела. См. пример 12.

Как вариант, могут быть определены кривые температур плавления с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для определения собственной биофизической стабильности белков конструкций антитела. Указанные эксперименты осуществляют с применением устройства MicroCal LLC (Нортгемптон, Массачусетс, США) VP-ДСК. Поглощение энергии образцом, содержащим конструкцию антитела, регистрируют при температуре от 20 до 90°C, и сравнивают с образцом, содержащим только рецептурный буфер. Конструкции антитела доводят до конечной концентрации, составляющей 250 мкг/мл, например, в подвижном буфере для ЭХ. Для регистрации соответствующей кривой плавления общую температуру образца поэтапно увеличивают. При каждом значении температуры T регистрируют поглощение энергии образцом и референсным рецептурным буфером. Строят график зависимости разности поглощения энергии C_p (ккал/моль/°C) образцом и референсным буфером от соответствующей температуры. Температуру плавления определяют как температуру при первом максимуме поглощения энергии.

Также предусмотрено, что конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению не вступают в перекрестные реакции (т.е. по существу не связываются) с паралогами FLT3 человека KIT v1 (SEQ ID NO: 805), CSF1R v1 (SEQ ID NO: 806), PDGFRA (SEQ ID NO: 807) и/или NTM v3 (SEQ ID NO: 808). Кроме того, предусмотрено, что конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению не вступают в перекрестные реакции (т.е. по существу не связываются) с паралогами FLT3 макаки/яванского макака KIT v1, CSF1R v1, PDGFRA и/или NTM v3. См. пример 7.

Также предусмотрено, что конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению отличаются мутностью (по оценке OD340 после концентрирования очищенной мономерной конструкции антитела до 2,5 мг/мл и инкубации в течение ночи), составляющей $\leq 0,2$, предпочтительно $\leq 0,15$, более предпочтительно $\leq 0,12$, еще более предпочтительно $\leq 0,1$, и наиболее предпочтительно $\leq 0,08$. См. пример 14.

Согласно дополнительному варианту реализации конструкция антитела в соответствии с настоящим изобретением стабильна при кислотных значениях pH. Чем более толерантно указанная конструкция антитела ведет себя при нефизиологических значениях pH, таких как pH 5,5 (значение pH, необходимое для проведения, например, катионообменной хроматографии), тем выше уровень выделения указанной конструкции антитела при элюировании с ионообменной колонки относительно общего количества загруженного белка. Уровень выделения указанной конструкции антитела на ионообменной (например, катионообменной) колонке при pH 5,5 предпочтительно составляет $\geq 30\%$, более предпочтительно $\geq 40\%$, более предпочтительно $\geq 50\%$, еще более предпочтительно $\geq 60\%$, еще более предпочтительно $\geq 70\%$, еще более предпочтительно $\geq 80\%$, еще более предпочтительно $\geq 90\%$, еще более предпочтительно $\geq 95\%$ и наиболее предпочтительно $\geq 99\%$. См. пример 15.

Также предусмотрено, что конструкции биспецифического антитела согласно настоящему изобретению демонстрируют терапевтическую эффективность или противоопухолевую активность. Ее оценка может, например, проводиться в ходе исследования согласно приведенному ниже примеру модели ксенотрансплантата распространенной опухоли человека:

На 1 день исследования 5×10^6 клеток линии положительных по FLT3 человека раковых клеток (например, OVCAR-8) подкожно инъецируют в дорсальную часть правого бока самкам мышей NOD/SCID. После того, как значение среднего размера опухолей достигает приблизительно 100 мм^3 , мышам трансплантируют размноженные *in vitro* положительные по CD3 человека Т-клетки путем инъекции приблизительно 2×10^7 клеток в брюшную полость животных. Мышам в получающей основу контрольной группе 1 не вводят эффекторные клетки, и используют их в качестве контроля без трансплантации для сравнения с получающей основу контрольной группой 2 (которой вводят эффекторные клетки) для мониторинга влияния на рост опухоли только Т-клеток. Лечение антителом начинают после того, как значение среднего размера опухолей достигает приблизительно 200 мм^3 . Значение среднего размера опухоли в каждой получающей лечение группе в день начала лечения не должно статистически отличаться от значения в любой другой группе (вариационный анализ). Мыши получают лечение конструкцией биспецифического антитела FLT3×CD3 в дозе 0,5 мг/кг/сутки путем внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 15-20 дней. Опухоли измеряют калипером в ходе исследования и оценивают прогрессирование путем межгруппового сравнения объемов опухолей (TV). Ингибирование роста опухоли T/C [%] определяют, рассчитывая TV как $T/C\% = 100 \times (\text{среднее значение TV в анализируемой группе}) / (\text{среднее значение TV в контрольной группе 2})$.

Специалисту известны способы модификации или коррекции определенных параметров данного исследования, таких как число инъецируемых опухолевых клеток, участок инъекции, число трансплантируемых Т-клеток человека, количество конструкций биспецифического антитела, которое предполагается вводить, и временные рамки, с сохранением возможности получения значимого и воспроизводимого

результата. Предпочтительно, ингибирование роста опухоли Т/С [%] составляет ≤ 70 или ≤ 60 , более предпочтительно ≤ 50 или ≤ 40 , еще более предпочтительно ≤ 30 или ≤ 20 и наиболее предпочтительно ≤ 10 или ≤ 5 , или даже $\leq 2,5$.

Согласно настоящему изобретению также предложена молекула полинуклеотида/нуклеиновой кислоты, кодирующая конструкцию антитела согласно настоящему изобретению.

Полинуклеотид представляет собой биополимер, состоящий из 13 или более нуклеотидных мономеров, соединенных в цепь ковалентными связями. ДНК (такая как кДНК) и РНК (такая как мРНК) представляют собой примеры полинуклеотидов с отдельными биологическими функциями. Нуклеотиды представляют собой органические молекулы, которые служат в качестве мономеров или субъединиц молекул нуклеиновых кислот, таких как ДНК или РНК. Молекула нуклеиновой кислоты, или полинуклеотид может быть двунитовой и однонитовой, линейной и кольцевой. Она предпочтительно находится в векторе, который предпочтительно находится в клетке-хозяине. Указанная клетка-хозяин, например, после трансформации или трансфекции вектором или полинуклеотидом согласно настоящему изобретению способна экспрессировать конструкцию антитела. Для указанной цели полинуклеотид или молекулу нуклеиновой кислоты функционально связывают с последовательностями контроля.

Генетический код представляет собой набор правил, в соответствии с которыми информация, закодированная в генетическом материале (нуклеиновых кислотах), транслируется в белки. Биологическое декодирование в живых клетках осуществляется рибосома, объединяющая аминокислоты в порядке, задаваемом мРНК, с применением молекул тРНК для транспортировки аминокислот и для считывания трех нуклеотидов мРНК за один прием. Указанный код определяет задаваемый последовательностями указанных нуклеотидных триплетов, которые называют кодонами, порядок добавления каждой последующей аминокислоты во время синтеза белка. За некоторыми исключениями, содержащий три нуклеотида кодон в последовательности нуклеиновой кислоты определяет мутацию одной аминокислоты. Поскольку подавляющее большинство генов кодирует полностью идентичный код, указанный конкретный код часто называют каноническим или стандартным генетическим кодом. Генетический код определяет последовательность белка для заданной кодирующей области, тогда как другие геномные области могут оказывать влияние на то, когда и где продуцируются указанные белки.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен вектор, содержащий полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению.

Вектор представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, применяемую в качестве основы для переноса (чужеродного) генетического материала в клетку. Термин "вектор" охватывает плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы, однако не ограничивается перечисленным. В общем случае, сконструированные векторы содержат точку начала репликации, сайт множественного клонирования и селективируемый маркер. Собственно вектор обычно представляет собой последовательность нуклеотидов, часто последовательность ДНК, которая содержит вставку (трансген) и последовательность большего размера, которая служит в качестве "остова" указанного вектора. Современные векторы могут иметь дополнительные признаки, помимо трансгенной вставки и остова: промотор, генетический маркер, устойчивость к антибиотикам, репортерный ген, нацеливающую последовательность, метку для очищения белка. Векторы, называемые экспрессионными векторами (экспрессионными конструкциями), в частности, предназначены для экспрессии трансгена в целевой клетке, и обычно содержат последовательности контроля.

Термин "последовательности контроля" относится к последовательностям ДНК, необходимым для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретном организме-хозяине. Последовательности контроля, которые подходят для прокариот, например, включают промотор, необязательно последовательность оператора и сайт связывания рибосомы. Эукариотические клетки, как известно, используют промоторы, сигналы полиаденилирования и энхансеры.

Нуклеиновая кислота является "функционально связанной", если она находится в состоянии функциональной взаимосвязи с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК последовательности или секреторной лидерной последовательности функционально связана с ДНК полипептида в том случае, если она экспрессируется в виде белка-предшественника, который принимает участие в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связан с кодирующей последовательностью в том случае, если он оказывает влияние на транскрипцию указанной последовательности; или сайт связывания рибосомы функционально связан с кодирующей последовательностью в том случае, если он расположен так, чтобы облегчать трансляцию. Обычно "функционально связанный" означает, что объединяемые последовательности ДНК являются непрерывными, и, в случае секреторной лидерной последовательности, непрерывными и расположенными внутри рамки считывания. Однако энхансеры не обязательно должны быть непрерывными. Объединение осуществляют путем лигирования в удобных сайтах рестрикции. В том случае, если таких сайтов не существует, применяют синтетические олигонуклеотидные адапторы или линкеры в соответствии со стандартной практикой.

"Трансфекция" представляет собой процесс преднамеренного введения молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (в том числе векторов) в целевые клетки. Указанный термин в основном

используют для обозначения не основанных на вирусах методов для эукариотических клеток. Термин "трансдукция" часто используют для описания вирус-опосредованного переноса молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов. Трансфекция клеток животных, как правило, включает открытие временных пор или "отверстий" в клеточной мембране, обеспечивающих поглощение материала. Трансфекция может проводиться с применением фосфата кальция, путем электропорации, сжатия клеток или путем смешивания катионного липида с материалом для получения липосом, которые сливаются с клеточной мембраной, доставляя внутрь свое содержимое.

Термин "трансформация" применяют для описания невирусного переноса молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (в том числе векторов) в бактерии, а также в не принадлежащие животным эукариотические клетки, в том числе растительные клетки. Трансформация, таким образом, представляет собой генетическое изменение бактериальной или не принадлежащей животному эукариотической клетки, являющееся результатом непосредственного поглощения через клеточную мембрану (мембраны) из окружения и последующего включения экзогенного генетического материала (молекул нуклеиновых кислот). Трансформация может быть реализована с применением искусственных способов. Для осуществления трансформации клетки или бактерии должны находиться в состоянии компетентности, которое может представлять собой ограниченный по времени ответ на условия окружающей среды, такие как голодание и плотность клеток.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложена клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная молекулой полинуклеотида/нуклеиновой кислоты или вектором согласно настоящему изобретению.

В настоящем документе термины "клетка-хозяин" или "клетка-реципиент" включают любые индивидуальную клетку или культуру клеток, которые могут быть или были реципиентами векторов, экзогенных молекул нуклеиновых кислот и полинуклеотидов, кодирующих конструкцию антитела согласно настоящему изобретению; и/или реципиентами собственно указанной конструкции антитела. Введение соответствующего материала в клетку осуществляют путем трансформации, трансфекции и т.п. Подразумевается также, что термин "клетка-хозяин" включает потомство или потенциальное потомство единственной клетки. Поскольку в последующих поколениях могут возникать определенные модификации, обусловленные естественной, случайной или преднамеренной мутацией или влиянием окружающей среды, такое потомство может, фактически, не быть полностью идентичным (по морфологии или по геному или общему набору ДНК) исходной клетке, однако также входит в объем термина согласно настоящему документу. Подходящие клетки-хозяева включают прокариотические или эукариотические клетки, а также включают, не ограничиваясь перечисленными, бактерии, дрожжевые клетки, грибные клетки, растительные клетки и клетки животных, такие как клетки насекомых и клетки млекопитающих, например мыши, крысы, макаки или человека.

Конструкция антитела согласно настоящему изобретению может быть продуцирована бактериями. После экспрессии конструкцию антитела согласно настоящему изобретению выделяют из клеточной пасты *E. coli* в виде растворимой фракции; она может быть очищена посредством, например, аффинной хроматографии и/или размерно-эксклюзионным способом. Конечное очищение может проводиться способом, аналогичным процессу очищения антитела, экспрессированного, например, в клетках СНО.

Помимо прокариот эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, являются подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии конструкции антитела согласно настоящему изобретению. Из низших эукариотических микроорганизмов в качестве хозяев чаще всего применяют *Saccharomyces cerevisiae*, или обыкновенные пекарские дрожжи. Однако ряд других родов, видов и штаммов общедоступны и подходят для целей настоящего изобретения, например, *Schizosaccharomyces pombe*, хозяева из рода *Kluyveromyces*, такие как *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickerhamii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans* и *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402226); *Pichia pastoris* (EP 183070); *Candida*; *Trichoderma reesei* (EP 244234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces*, например, *Schwanniomyces occidentalis*; мицелиальные грибы, такие как *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolyposcladium*, и хозяева из рода *Aspergillus*, такие как *A. nidulans* и *A. niger*.

Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированной конструкции антитела согласно настоящему изобретению происходят из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают растительные клетки и клетки насекомых. Были идентифицированы многочисленные бакуловирусные штаммы и варианты, и соответствующие перmissive хозяева - клетки насекомых, таких как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombux mori*. Различные вирусные штаммы для трансфекции находятся в открытом доступе, например, вариант L-1 *Autographa californica* NPV и штамм Bm-5 вируса ядерного полиэдроза (NPV) *Bombux mori*, и такие вирусы могут применяться в соответствии с настоящим изобретением согласно описанию в настоящем документе, в частности, в качестве вируса для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

Культуры растительных клеток, таких как клетки хлопчатника, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата, резуховидки (*Arabidopsis*) и табака могут также применяться в качестве хозяев. Клонированные и

экспрессионные векторы, подходящие для применения при получении белков в культуре растительных клеток известны специалистам в данной области техники. См. например, источники: Hiatt et al., *Nature* (1989) 342: 76-78, Owen et al. (1992) *Bio/Technology* 10: 790-794, Artsaenko et al. (1995) *The Plant J* 8: 745-750 и Fecker et al. (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979-986.

Однако максимальный интерес представляли клетки позвоночных, и размножение клеток позвоночных в культуре (тканевой культуре) стало рутинной процедурой. Примерами подходящих линий хозяев - клеток млекопитающих являются линия клеток почек обезьяны CV1, трансформированная SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); линия клеток эмбриональной почки человека (клетки 293 или 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36: 59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (BHK, ATCC CCL 10); клетки яичника китайского хомячка/-DHFR (CHO, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); клетки Сертоли мыши (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (CVI ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой обезьяны (VERO-76, ATCC CRL1587); клетки карциномы шейки матки человека (HELA, ATCC CCL 2); клетки почек собаки (MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени крысы линии Buffalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (W138, ATCC CCL 75); клетки печени человека (Hep G2, 1413 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (MMT 060562, ATCC CCL5 1); клетки TRI (Mather et al., *Annals N. Y Acad. Sci.* (1982) 383: 44-68); клетки MRC 5; клетки FS4; и линия клеток гепатомы человека (Hep G2).

Согласно дополнительному варианту реализации согласно настоящему изобретению предложен способ получения конструкции антитела согласно настоящему изобретению, включающий культивирование клетки-хозяина согласно настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих экспрессию указанной конструкции антитела согласно настоящему изобретению и выделение полученной конструкции антитела из культуры.

В настоящем документе термин "культивирование" относится к *in vitro* поддержанию, дифференцировке, росту, пролиферации и/или размножению клеток в среде при подходящих условиях. Термин "экспрессия" включает любой этап, задействованный при получении конструкций антитела согласно настоящему изобретению, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную модификацию и секрецию.

При применении рекомбинантных техник указанная конструкция антитела может быть продуцирована внутриклеточно, в периплазматическом пространстве, или прямо секретирована в среду. В том случае, если указанная конструкция антитела продуцируется внутриклеточно, в качестве первого этапа проводят удаление частиц дебриса, происходящих из клеток-хозяев или лизированных фрагментов, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. В источнике: Carter et al., *Bio/Technology* 10: 163-167 (1992) описана процедура выделения антител, которые секретируются в периплазматическое пространство *E. coli*. Вкратце, клеточную пасту размораживают в присутствии ацетата натрия (pH 3,5), ЭДТК и фенилметилсульфонилфторида (ФМСФ) в течение приблизительно 30 мин. Клеточный дебрис может быть удален путем центрифугирования. Если антитело секретируется в среду, супернатанты в таких экспрессионных системах обычно сначала концентрируют с применением коммерчески доступного фильтра для концентрации белка, например, на ультрафильтрационной установке от Amicon или Millipore Pellicon. Любой из вышеперечисленных этапов может включать применение ингибитора протеазы, такого как ФМСФ, для ингибирования протеолиза; для предотвращения роста случайных загрязнителей могут быть включены антибиотики.

Конструкция антитела согласно настоящему изобретению, полученная из клеток-хозяев, может быть выделена или очищена с применением, например, хроматографии с гидроксипатитом, гелеэлектрофореза, диализа и аффинной хроматографии. Также доступны другие техники очищения белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, обращенно-фазовая ВЭЖХ, хроматография на силикагеле, хроматография на гепарин-сефарозе (SEPHAROSE™), хроматография на анионообменной или катионообменной смоле (например, на колонке с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусирование, ДСН-ПААГ-электрофорез и осаждение сульфатом аммония, в зависимости от антитела, которое предполагается выделять. В том случае, если конструкция антитела согласно настоящему изобретению включает домен СН3, для очищения подходит смола Bakerbond ABX (J.T. Baker, Филлипсбург, Нью-Джерси).

Аффинная хроматография представляет собой предпочтительную технику очищения. Матрица, к которой присоединен аффинный лиганд, чаще всего представляет собой агарозу, однако доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, например, из стекла с контролируемым размером пор или поли(стирендивинил)бензена обеспечивают большие скорости потока и меньшую продолжительность обработки по сравнению с достижимыми при использовании агарозы.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая конструкцию антитела согласно настоящему изобретению или конструкцию антитела, полученную в соответствии со способом согласно настоящему изобретению. Для фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно, чтобы гомогенность указанной конструкции антитела составляла $\geq 80\%$, предпочтительнее $\geq 81\%$, $\geq 82\%$, $\geq 83\%$, $\geq 84\%$ или $\geq 85\%$, более предпочтительно

≥86%, ≥87%, ≥88%, ≥89% или ≥90%, еще более предпочтительно ≥91%, ≥92%, ≥93%, ≥94% или ≥95% и наиболее предпочтительно ≥96%, ≥97%, ≥98% или ≥99%.

В настоящем документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая подходит для введения пациенту, предпочтительно пациенту-человеку. В частности, предпочтительная фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит одну или совокупность указанных конструкций антител(а) согласно настоящему изобретению, предпочтительно, в терапевтически эффективном количестве. Предпочтительно в состав с указанной фармацевтической композицией дополнительно включены один или более подходящих (фармацевтически эффективных) носителей, стабилизаторов, вспомогательных веществ, разбавителей, солюбилизаторов, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, консервантов и/или адъювантов. Приемлемые составляющие указанной композиции предпочтительно нетоксичны для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными, жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции.

Предложенные согласно настоящему изобретению композиции могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. В целом, в настоящем документе, "фармацевтически приемлемый носитель" означает все без исключения водные и неводные растворы, стерильные растворы, растворители, буферы, например забуференный фосфатом солевой раствор (ФСБ), воду, суспензии, эмульсии, такие как эмульсии масло/вода, различные типы смачивающих агентов, липосомы, дисперсионные среды и покрытия, которые совместимы с фармацевтическим введением, в частности с парентеральным введением. Применение таких сред и агентов в фармацевтических композициях хорошо известно в данной области техники, и составы с композициями, содержащие такие носители, могут быть получены с применением хорошо известных стандартных способов.

Согласно определенным вариантам реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие конструкцию антитела согласно настоящему изобретению и дополнительно содержащие одно или более вспомогательных веществ, таких как иллюстративно описанные в указанном разделе и в других разделах настоящего документа. При этом согласно настоящему изобретению вспомогательные вещества могут применяться для разнообразных целей, например для коррекции физических, химических или биологических свойств составов, например, для коррекции вязкости, и/или способов согласно настоящему изобретению, для улучшения эффективности и/или стабилизации таких составов и способов с защитой от разложения и порчи в результате, например, стрессовых воздействий, возникающих во время производства, транспортировки, хранения, подготовки перед применением и введения, а также впоследствии.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция может содержать материалы для получения составов, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, аромата, стерильности, стабильности, скорость растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции (см. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company). Согласно таким вариантам реализации подходящие материалы для получения составов могут включать, не ограничиваясь перечисленными:

аминокислоты, такие как глицин, аланин, глутамин, аспарагин, треонин, пролин, 2-фенилаланин, в том числе заряженные аминокислоты, предпочтительно, лизин, лизин ацетат, аргинин, глутамат и/или гистидин противомикробные средства, такие как антибактериальные и фунгицидные агенты антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, метионин, сульфит натрия или гидросульфит натрия;

буферы, буферные системы и буферные агенты, которые применяются для поддержания физиологических или чуть более низких значений pH в композиции, как правило, в диапазоне значений pH от приблизительно 5 до приблизительно 8 или 9; примерами буферов являются борат, бикарбонат, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты, сукцинат, фосфат, гистидин и ацетат; например Tris-буфер с pH, составляющим приблизительно 7,0-8,5, или ацетатный буфер с pH, составляющим приблизительно 4,0-5,5;

неводные растворители, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат;

водные носители, в том числе вода, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, в том числе солевые растворы и забуференные среды;

биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры;

объемообразующие агенты, такие как маннит или глицин;

хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК);

изотонические и задерживающие абсорбцию агенты;

комплексообразующие агенты, такие как кофеин,

поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин) наполнители;

моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); угле-

воды могут представлять собой нередуцирующие сахара, предпочтительно, трегалозу, сахарозу, октасульфат, сорбит или ксилит;

(низкомолекулярные) белки, полипептиды или

белковоподобные носители, такие как сывороточный альбумин человека или бычий, желатин или иммуноглобулины, предпочтительно происходящие от человека;

красящие и вкусоароматические агенты;

серосодержащие восстанавливающие агенты, такие как глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, [альфа]-монотиоглицерин и тиосульфат натрия разбавляющие агенты;

эмульгирующие агенты;

гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон, солеобразующие противоионы, такие как натрий;

консерванты, такие как противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие агенты, инертные газы и т.п.;

примерами являются хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенетиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода);

комплексы с металлами, такие как комплексы белков с Zn;

растворители и корастворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль);

сахара и сахарные спирты, такие как трегалоза, сахароза, октасульфат, маннит, сорбит или ксилит, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, миоинозитола, галактоза, лактит, рибит, миоинозитол, галактит, глицерин, циклитолы (например, инозит), полиэтиленгликоль; и многоатомные сахарные спирты;

суспендирующие агенты;

поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты, такие как плуроники, ПЭГ, сложные эфиры сорбита, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапол; поверхностно-активные вещества могут представлять собой детергенты, предпочтительно, имеющие молекулярную массу >1,2 кДа, и/или простой полиэфир, предпочтительно, имеющий молекулярную массу >3 кДа;

неограничивающие примеры предпочтительных детергентов представлены Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 и Tween 85; неограничивающие примеры предпочтительных простых полиэфиров представлены ПЭГ 3000, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000 и ПЭГ 5000;

повышающие стабильность агенты, такие как сахароза или сорбит;

повышающие тоничность агенты, такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит, сорбит;

основы для парентеральной доставки, в том числе раствор хлорида натрия, раствор Рингера с декстрозой, раствор декстрозы и хлорида натрия, раствор Рингера с лактатом, или нелетучие масла;

основы для внутривенной доставки, в том числе восполнители жидкости и питательных веществ, восполнители электролитов (например, на основе раствора Рингера с декстрозой).

Для специалистов в данной области техники очевидно, что разные составляющие фармацевтической композиции (например, перечисленные выше) могут оказывать разные эффекты, например, аминокислота может работать как буфер, стабилизатор и/или антиоксидант; маннит может работать как объемобразующий агент и/или повышающий тоничность агент; хлорид натрия может работать как основа для доставки и/или повышающий тоничность агент и т.п.

Предусмотрено, что композиция согласно настоящему изобретению может содержать, помимо полипептида согласно настоящему изобретению, определенного в настоящем документе, дополнительные биологически активные агенты, в зависимости от предполагаемого применения указанной композиции. Такие агенты могут представлять собой лекарственные средства, оказывающие действие на желудочно-кишечный тракт, лекарственные средства, работающие как цитостатики, лекарственные средства, предотвращающие гиперурикемию, лекарственные средства, ингибирующие иммунные реакции (например кортикостероиды), лекарственные средства, модулирующие воспалительный ответ, лекарственные средства, оказывающие действие на систему кровообращения, и/или такие агенты, как цитокины, известные в данной области техники. Также предусмотрено применение конструкции антитела согласно настоящему изобретению в котерапии, т.е. в комбинации с другим противораковым медикаментом.

Согласно некоторым вариантам реализации оптимальная фармацевтическая композиция определяется специалистом в данной области техники на основании, например, предполагаемого способа введения, формата доставки и требуемой дозировки. См., например, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше. Согласно некоторым вариантам реализации такие композиции могут оказывать влияние на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* конструкции антитела согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации природа первичной основы или носителя в фармацевтической композиции может быть водной или неводной. Например, подходящей основой или носителем может быть вода для инъекций, физиологический солевой раствор или искусственная спинномозговая жидкость, с возможным добавлением других материалов, широко применяемых в композициях для парентерального введения. Нейтральный забуфе-

ренный солевой раствор или солевой раствор, смешанный с сывороточным альбумином, представляют собой дополнительные примеры основ. Согласно некоторым вариантам реализации композиции, содержащие конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, могут быть подготовлены для хранения путем смешивания выбранной композиции, имеющей требуемую степень чистоты, с необязательными рецептурными агентами (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше) в форме уплотненного лиофилизата или водного раствора. Кроме того, согласно некоторым вариантам реализации конструкция антитела согласно настоящему изобретению может быть введена в состав в виде лиофилизата с применением подходящих вспомогательных веществ, таких как сахароза.

В тех случаях, когда предполагается парентеральное введение, терапевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме апиrogenного приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего требуемую конструкцию антитела согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемой основе. В частности, подходящей основой для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода; в этом случае содержащий конструкцию антитела согласно настоящему изобретению состав представляет собой стерильный изотонический раствор, предохраняемый надлежащим образом. Согласно некоторым вариантам реализации при получении состава требуемая молекула может быть включена в состав с агентом, таким как инъецируемые микросферы, биоразлагаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, которые могут обеспечивать контролируемое или продолжительное высвобождение продукта, доставка которого может осуществляться посредством депо-инъекции. Согласно некоторым вариантам реализации может также применяться гиалуроновая кислота, эффект которой способствует увеличению продолжительности нахождения в кровотоке. Согласно некоторым вариантам реализации для введения требуемой конструкции антитела может применяться доставка лекарственных средств с помощью имплантируемых устройств.

Для специалистов в данной области техники будут очевидными дополнительные фармацевтические композиции, в том числе составы, содержащие конструкцию антитела согласно настоящему изобретению в виде составов для продолжительной или контролируемой доставки/высвобождения. Техники получения разнообразных других составов для продолжительной или контролируемой доставки, таких как липосомные носители, биоразлагаемые микрочастицы или пористые гранулы и инъецируемые депо, также известны специалистам в данной области техники. См., например, международную заявку на патент № PCT/US93/00829, где описано контролируемое высвобождение пористых полимерных микрочастиц для доставки фармацевтических композиций. Составы для продолжительного высвобождения могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в виде объектов определенной формы, например, пленок или микрокапсул. Матрицы для продолжительного высвобождения могут включать сложные полиэфиры, гидрогели, полилактиды (согласно описанию в патенте США № 3773919 и опубликованной заявке на европейский патент № EP 058481), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, *Biopolymers* 2:547-556), поли(2-гидроксиэтил-метакрилата) (Langer et al., 1981, *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277 и Langer, 1982, *Chem. Tech.* 12:98-105), этиленвинилацетата (Langer et al., 1981, выше) или поли-D(-)-3-гидроксимасляной кислоты (опубликованная заявка на европейский патент №EP 133988). Композиции для продолжительного высвобождения могут также включать липосомы, которые могут быть получены с применением любого из ряда способов, известных в данной области техники. См., например, Eppstein et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82: 3688-3692; опубликованные заявки на европейский патент №№ EP 036676; EP 088046 и EP 143949.

Указанная конструкция антитела может также быть заключена в микрокапсулы, полученные, например, с применением техник коацервации или полимеризации на поверхности раздела фаз (например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилат)ные микрокапсулы, соответственно), в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсии. Такие техники раскрыты в источнике: Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

Фармацевтические композиции, применяемые для введения *in vivo*, как правило, представлены стерильными составами. Стерилизация может осуществляться путем фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. Если осуществляется лиофилизация композиции, стерилизация с применением указанного способа может проведена либо до, либо после лиофилизации и восстановления. Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизированной форме или в растворе. Композиции для парентерального введения обычно помещают в контейнер с устройством для стерильного доступа, например, пакет для внутривенного введения растворов или флакон с пробкой, которая может протыкаться иглой для подкожного введения.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрены самозабуферивающие составы, содержащие конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, которые могут применяться в качестве фармацевтических композиций, согласно описанию в международной заявке на патент WO 06138181A2 (PCT/US 2006/022599). Описания стабилизации белков, материалов для составов и способов, подходящих для применения в указанных случаях, представлены в различных источниках, таких как Arakawa et al.: "Solvent interactions in pharmaceutical formulations," *Pharm Res.* 8(3): 285-91 (1991); Ken-

drick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution" в руководстве: "Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice"; Carpenter and Manning, eds. *Pharmaceutical Biotechnology*. 13: 61-84 (2002), и Randolph et al., "Surfactant-protein interactions", *Pharm Biotechnol.* 13: 159-75 (2002); см., в частности, фрагменты, относящиеся к вспомогательным веществам и связанным с ними способам, для получения самозабуферивающих белковых составов в соответствии с настоящим изобретением, в частности, белковых фармацевтических продуктов и способов, для медицинского применения в ветеринарии и/или у человека.

Соли могут применяться в соответствии с определенными вариантами реализации настоящего изобретения, например, для коррекции ионной силы и/или изотоничности состава и/или для улучшения растворимости и/или физической стабильности белка или другого ингредиента композиции согласно настоящему изобретению. Как хорошо известно, ионы могут стабилизировать белки в их нативном состоянии посредством связывания с заряженными остатками на поверхности белка, экранирования заряженных и полярных групп в белке и уменьшения силы их электростатических взаимодействий, взаимодействий притяжения и отталкивания. Ионы также могут стабилизировать белок в денатурированном состоянии посредством связывания, в частности, с денатурированными пептидными связями (--CONH) указанного белка. Кроме того, ионное взаимодействие с заряженными и полярными групп в белке также может уменьшать межмолекулярные электростатические взаимодействия и, таким образом, предотвращать или снижать агрегацию и нерастворимость белков.

Эффекты ионных форм на белки значимо различаются. Была разработана включающая несколько категорий классификация ионов и их эффектов на белки, которая может применяться при получении составов с фармацевтическими композициями согласно настоящему изобретению. Один из примеров представлен рядом Гофмейстера, в котором ионные и полярные неионные растворенные вещества располагаются исходя из оказываемого ими эффекта на конформационную стабильность белков в растворе. Стабилизирующие растворенные вещества называются "космотропными".

Дестабилизирующие растворенные вещества называются "хаотропными". Космотропы широко применяются в высоких концентрациях (например, >1 М сульфат аммония) для осаждения белков из раствора ("высаливания"). Хаотропы широко применяются для денатурации и/или солиubilизации белков ("всаливания"). Относительная эффективность ионов для "всаливания" и "высаливания" определяет их положение в ряде Гофмейстера.

В соответствии с различными вариантами реализации настоящего изобретения в составах, содержащих конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, могут применяться свободные аминокислоты в качестве объемобразующих агентов, стабилизаторов и антиоксидантов, а также в качестве других стандартных вариантов применения. Лизин, пролин, серин и аланин могут применяться для стабилизации белков в составе. Глицин подходит для применения при лиофилизации для обеспечения надлежащей структуры и свойств уплотненного лиофилизата. Аргинин может подходить для ингибирования агрегации белков как в жидких, так и в лиофилизированных составах. Метионин подходит для применения в качестве антиоксиданта.

Полиолы включают сахара, например маннит, сахарозу и сорбит, и многоатомные спирты, такие как, например, глицерин и пропиленгликоль, и применительно к настоящему документу полиэтиленгликоль (ПЭГ) и родственные вещества. Полиолы являются космотропами. Они подходят для применения в качестве стабилизирующих агентов как в жидких, так и в лиофилизированных составах, для защиты белков от процессов физического и химического разложения. Полиолы также подходят для коррекции тоничности составов. Подходящими для применения полиолами согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения являются, среди прочих, маннит, широко используемый для обеспечения структурной стабильности уплотненного лиофилизата в лиофилизированных составах. Он гарантирует структурную стабильность уплотненного лиофилизата. Как правило, его применяют вместе с лиопротектором, например сахарозой. Сорбит и сахароза относятся к предпочтительным агентам для коррекции тоничности и стабилизаторам для защиты от вызванных замораживанием и размораживанием стрессовых воздействий при транспортировке или получении нефасованных продуктов в процессе производства. Редуцирующие сахара (содержащие свободные альдегидные или кетонные группы), такие как глюкоза и лактоза, могут гликировать поверхность остатков лизина и аргинина. Соответственно, в целом они не относятся к предпочтительным полиолам для применения согласно настоящему изобретению. Кроме того, сахара, которые образуют такие реакционноспособные группы, такие как сахароза, которая гидролизует с образованием фруктозы и глюкозы в кислотных условиях, и, соответственно, обуславливает гликирование, также, в связи с этим, не относятся к предпочтительным полиолам согласно настоящему изобретению. ПЭГ подходит для стабилизации белков и в качестве криопротектора, и в связи с этим может применяться согласно настоящему изобретению.

Согласно вариантам реализации составы, содержащие конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, дополнительно содержат поверхностно-активные вещества. Молекулы белков могут быть склонны к адсорбции на поверхностях, а также к денатурации и последующей агрегации на поверхностях раздела фаз воздух/жидкость, твердое вещество/жидкость и жидкость/жидкость. Указанные эффекты обычно обратно пропорциональны концентрации белка. Указанные разрушительные взаимодействия

обратно пропорциональны концентрации белка и, как правило, усугубляются физическим перемешиванием, например, возникающим во время транспортировки и манипуляций с продуктом. Поверхностно-активные вещества часто используются для предотвращения, минимизации или уменьшения поверхностной адсорбции. Подходящие для этой цели поверхностно-активные вещества согласно настоящему изобретению включают полисорбат 20, полисорбат 80, другие сложные эфиры жирных кислот полиэтоксилатов сорбитана, и полоксамер 188. Поверхностно-активные вещества также широко используют для контроля конформационной стабильности белков. Применение поверхностно-активных веществ в этой связи является белок-специфическим, поскольку любое заданное поверхностно-активное вещество, как правило, стабилизирует некоторые белки и дестабилизирует другие.

Полисорбаты подвержены окислительному разложению и при поставке часто содержат количества пероксидов, достаточные для окисления боковых цепей остатков белка, в частности метионина. Соответственно полисорбаты необходимо применять с осторожностью, и в случае их применения должны использоваться минимальные эффективные концентрации. В этом отношении полисорбаты представляют собой пример подчинения общему правилу, согласно которому вспомогательные вещества должны использоваться в минимальных эффективных концентрациях.

Согласно вариантам реализации составы, содержащие конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, содержат дополнительно один или более антиоксидантов. Разрушительное окисление белков в фармацевтических составах до некоторой степени может быть предотвращено путем поддержания надлежащих уровней кислорода и температуры в окружающей среде и предохранения от воздействия света. Антиоксидантные вспомогательные вещества могут также применяться для предотвращения окислительного разложения белков. К подходящим в указанном отношении антиоксидантам относятся восстанавливающие агенты, поглотители кислорода/свободных радикалов и хелатирующие агенты. Антиоксиданты для применения в терапевтических белковых составах согласно настоящему изобретению предпочтительно являются водорастворимыми и сохраняют активность на протяжении всего срока годности продукта. В этой связи ЭДТК представляет собой предпочтительный антиоксидант согласно настоящему изобретению. Антиоксиданты могут повреждать белки. Например, восстанавливающие агенты, такие как глутатион, в частности, может разрушать внутримолекулярные дисульфидные связи. Соответственно антиоксиданты для применения согласно настоящему изобретению выбирают, в том числе, так, чтобы исключить или в достаточной мере снизить возможность повреждения белков в составе ими самими.

Составы согласно настоящему изобретению могут включать ионы металлов, представляющие собой кофакторы белков, необходимые для образования белковых координационных комплексов, такие как цинк, необходимый для образования определенных суспензий инсулина. Ионы металлов также могут ингибировать некоторые процессы, разрушающие белки. Однако ионы металлов также катализируют физические и химические процессы, разрушающие белки. Ионы магния (10-120 мМ) могут применяться для ингибирования изомеризации аспарагиновой кислоты с образованием изоаспарагиновой кислоты. Ионы Ca^{+2} (в концентрации до 100 мМ) могут увеличивать стабильность дезоксирибонуклеазы человека. Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} , однако, могут дестабилизировать рчДНКазу. Аналогичным образом, Ca^{+2} и Sr^{+2} могут стабилизировать фактор VIII; он может быть дестабилизирован Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} , Cu^{+2} и Fe^{+2} , и его агрегация может увеличиваться под действием ионов Al^{+3} .

Варианты реализации составов, содержащих конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, дополнительно содержат один или более консервантов. Консерванты необходимы при разработке многодозовых парентеральных составов, подразумевающих более чем однократное извлечение из одного контейнера. Их первичная функция заключается в ингибировании роста микроорганизмов и обеспечении стерильности продукта на протяжении всего срока годности или продолжительности применения лекарственного продукта. Широко используемые консерванты включают бензиловый спирт, фенол и м-крезол. Хотя консерванты имеют долгую историю применения с низкомолекулярными парентеральными препаратами, разработка белковых составов, включающих консерванты, может представлять собой сложную задачу.

Консерванты практически всегда оказывают дестабилизирующий эффект на белки (обуславливают агрегацию), что стало основным фактором, ограничивающим их применение в многодозовых белковых составах. До сих пор большинство составов с белковыми лекарственными средствами предназначалось исключительно для однократного применения. Однако в тех случаях, когда возможно получение многодозовых составов, это обеспечивает дополнительные преимущества, состоящие в удобстве для пациента и увеличении рыночной реализуемости. Хорошим примером является гормон роста человека (чГР), разработка содержащих консерванты составов с которым привела к коммерциализации более удобных систем с многодозовой инъекционной ручкой. В настоящее время на рынке представлено по меньшей мере четыре варианта таких устройств-ручек с содержащими консерванты составами с чГР. Нордитропин (жидкость, Novo Nordisk), нутропин АQ (жидкость, Genentech) и генотропин (лиофилизированный - двухкамерный картридж, Pharmacia & Upjohn) содержат фенол, тогда как в состав соматропа (Eli Lilly) входит м-крезол. При получении и разработках содержащих консерванты лекарственных форм необходимо учитывать несколько аспектов. Эффективная концентрация консерванта в лекарственном продукте должна быть оптимизирована. Для этого требуется тестирование заданного консерванта в лекарственной

форме в диапазоне концентраций, обеспечивающих противомикробную эффективность, но не нарушающих стабильность белка.

Как можно было бы ожидать, разработка жидких составов, содержащих консерванты, представляет большую сложность, чем разработка лиофилизированных составов. Высушенные замораживанием продукты могут быть лиофилизированы без консерванта и восстановлены содержащим консервант разбавителем в момент применения. Таким образом укорачивается период времени, на протяжении которого консервант контактирует с белком, что значительно минимизирует ассоциированные риски для стабильности. В случае жидких составов эффективность консерванта и стабильность должны сохраняться на протяжении всего срока годности продукта (приблизительно 18-24 месяца). Важно отметить, что эффективность консерванта должна быть продемонстрирована в итоговом составе, содержащем активное лекарственное средство и все вспомогательные компоненты.

Конструкции антитела согласно описанию в настоящем документе могут также входить в состав иммунолипосом. "Липосома" представляет собой везикулу небольшого размера, образуемую липидами, фосфолипидами и/или поверхностно-активными веществами различных типов, которая подходит для доставки лекарственного средства млекопитающему. Компоненты липосомы обычно располагаются в виде бислоя аналогично расположению липидов в биологических мембранах. Липосомы, содержащие указанную конструкцию антитела, получают в применении способов, известных в данной области техники, например, согласно описанию в источниках: Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); патенты США №№ 4485045 и 4544545 и WO 97/38731. Липосомы с увеличенным временем циркуляции описаны в патенте США № 5013556. В частности, подходящие липосомы могут быть получены методом обращенно-фазового выпаривания липидной композиции, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и ПЭГ-derivатизированный фосфатидилэтаноламин (ПЭГ-ФЭ). Липосомы экструдированы через фильтры с порами определенного размера для получения липосом требуемого диаметра. Fab'-фрагменты конструкции антитела согласно настоящему изобретению могут быть конъюгированы с липосомами согласно описанию в источнике: Martin et al. J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982), посредством реакции обмена дисульфидов. В состав липосомы необязательно входит химиотерапевтический агент. См. Gabizon et al. J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

После получения состава с фармацевтической композицией она может храниться в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества, кристаллического вещества, или в виде дегидрированного или лиофилизированного порошка. Такие составы могут храниться либо в готовой к применению форме, либо в форме (например, лиофилизированной), предназначенной для восстановления перед введением.

Биологическая активность фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, может быть определена, например, путем проведения анализов цитотоксичности, согласно описанию в представленных ниже примерах, в WO 99/54440 или в источнике: Schlereth et al., Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12. "Эффективность" или "in vivo эффективность" в настоящем документе относится к ответу на терапию фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению, по оценке с применением, например стандартизированных критериев ответа Национального института онкологии (NCI). Успешность или in vivo эффективность терапии с применением фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению относится к эффективности композиции для осуществления предусмотренного назначения, т.е. способности указанной композиции приводить к требуемому эффекту, т.е. истощению по патологическим клеткам, например, опухолевым клеткам. Мониторинг эффективности in vivo может проводиться с применением общепринятых стандартных способов оценки соответствующих нозологических единиц, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, подсчета лейкоцитов, подсчета форменных элементов, сортировки клеток с активированной флуоресценцией, аспирации костного мозга. Кроме того, могут использоваться различные специфические для заболевания клинические биохимические показатели и другие общепринятые стандартные способы. Кроме того, могут применяться компьютерная томография, рентген, ядерная магнитно-резонансная томография (например, для оценки на основе принятых Национальным институтом онкологии критериев ответа [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), позитронно-эмиссионное томографическое сканирование, подсчет лейкоцитов, подсчет форменных элементов, сортировка клеток с активированной флуоресценцией, аспирация костного мозга, биопсия/гистологические исследования лимфатических узлов, а также различные клинические биохимические показатели, специфические для лимфомы (например, уровень лактатдегидрогеназы), и другие общепринятые стандартные способы.

Другая серьезная трудность при разработке лекарственных средств, таких как фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, заключается в обеспечении предсказуемости модуляции фармакокинетических свойств. Для этого может быть установлен фармакокинетический профиль кандидного лекарственного средства, т.е. профиль фармакокинетических показателей, влияющих на способность конкретного лекарственного средства обеспечивать лечение заданного состояния.

Фармакокинетические показатели лекарственного средства, оказывающие влияние на способность лекарственного средства обеспечивать лечение определенной нозологической единицы, включают, не ограничиваясь перечисленными: время полужизни, объем распределения, пресистемный метаболизм в печени и степень связывания в сыворотке крови. На эффективность определенного лекарственного агента может влиять каждый из упомянутых выше показателей.

"Время полужизни" означает время, необходимое для элиминации 50% введенного лекарственного средства за счет биологических процессов, например, метаболизма, экскреции и т.п. Под "пресистемным метаболизмом в печени" понимают предрасположенность лекарственного средства к метаболизированию при первом контакте с печенью, т.е. во время первого прохождения через печень. "Объем распределения" означает степень удерживания лекарственного средства в различных компартментах организма, таких как, например, внутриклеточное и внеклеточное пространство, ткани и органы и т.п., и распределение лекарственного средства в пределах указанных компартментов. "Степень связывания в сыворотке крови" означает предрасположенность лекарственного средства к взаимодействию и связыванию с белками сыворотки крови, такими как альбумин, что приводит к снижению или утрате биологической активности указанного лекарственного средства.

Фармакокинетические показатели также включают биодоступность, латентный период (T_{lag}), T_{max} , скорость абсорбции, начала действия и/или C_{max} для заданного количества введенного лекарственного средства. "Биодоступность" означает количество лекарственного средства в компартменте крови. "Латентный период" означает период задержки между введением лекарственного средства и его детекцией и возможностью измерения в крови или плазме. " T_{max} " представляет собой период времени, после которого достигается максимальная концентрация лекарственного средства в крови, а " C_{max} " представляет собой максимальную достигаемую для заданного лекарственного средства концентрацию в крови. На период времени до достижения в крови или ткани концентрации лекарственного средства, которая необходима для обеспечения его биологического эффекта, влияют все показатели. Фармакокинетические показатели конструкций биспецифического антитела, демонстрирующих межвидовую специфичность, которые могут быть определены в ходе доклинического тестирования на животных - не являющихся шимпанзе приматах, согласно описанию выше, также приведены, например, в публикации: Schlereth et al. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

Согласно одному варианту реализации предложена конструкция антитела согласно настоящему изобретению или конструкция антитела, полученная в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, для применения при предотвращении, лечении или облегчении гематологического ракового заболевания или метастатического ракового заболевания.

Составы, описанные в настоящем документе, подходят в качестве фармацевтических композиций для лечения, облегчения и/или предотвращения патологического медицинского состояния согласно описанию в настоящем документе у нуждающегося в этом пациента. Термин "лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Лечение включает применение или введение указанного состава в организм, выделенную ткань или клетку пациента, страдающего заболеванием/расстройством, имеющего симптом заболевания/расстройства или предрасположенность к заболеванию/расстройству, для излечения, исцеления, смягчения, ослабления, изменения, устранения, облегчения, улучшения или влияния на указанное заболевание, на симптом указанного заболевания или предрасположенность к указанному заболеванию.

Термин "облегчение" в настоящем документе относится к любому улучшению болезненного состояния пациента, страдающего опухолью или раковым заболеванием, или метастатическим раковым заболеванием согласно описанию ниже в настоящем документе, путем введения нуждающемуся в этом субъекту конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением. Такое улучшение может также выражаться в виде замедления или остановки прогрессирования у пациента опухоли или ракового заболевания или метастатического ракового заболевания. Термин "предотвращение" в настоящем документе означает избегание возникновения или повторного возникновения у пациента опухоли или ракового заболевания, или метастатического ракового заболевания согласно описанию ниже в настоящем документе, путем введения нуждающемуся в этом субъекту конструкций антитела в соответствии с настоящим изобретением.

Термин "заболевание" относится к любому состоянию, при котором лечение указанной конструкцией антитела или фармацевтической композицией согласно описанию в настоящем документе обеспечивает преимущество. Указанный термин включает хронические и острые расстройства или заболевания, в том числе патологические состояния, обуславливающие предрасположенность млекопитающего к рассматриваемому заболеванию.

"Неоплазма" представляет собой аномальный рост ткани, обычно, но не всегда формирующей образование. В указанном случае формирующееся впоследствии образование обычно называют "опухолью". Неоплазмы или опухоли могут быть доброкачественными, потенциально злокачественными (предраковыми) или злокачественными. Злокачественные неоплазмы, как правило, называют раком. Они обычно внедряются в окружающую ткань и разрушают ее, и могут образовывать метастазы, т.е. распространяются в другие части, ткани или органы организма. Таким образом, термин "метастатическое раковое забо-

левание" охватывает метастазы в другие ткани или органы, отличные от пораженных исходной опухолью. Лимфомы и лейкозы представляют собой лимфоидные неоплазмы. Для целей настоящего изобретения они также охвачены терминами "опухоль" или "раковое заболевание".

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гематологическое раковое заболевание представляет собой ОМЛ, и метастатическое раковое заболевание может происходить из него.

Предпочтительные опухолевые или раковые заболевания в контексте настоящего изобретения выбраны из группы, состоящей из рака молочной железы, карциноидной опухоли, рака шейки матки, рака ободочной и прямой кишки, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака печени, рака легкого, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака почек и рака желудка. Более предпочтительно, опухолевое или раковое заболевание, предпочтительно представляющее собой солидную опухоль, может быть выбрано из группы, состоящей из рака яичников, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, рака легкого, рака желудка и рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Метастатическое раковое заболевание может происходить из любого из вышеперечисленных заболеваний.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения или облегчение гематологического ракового заболевания или метастатического ракового заболевания, включающий этап введения нуждающемуся в этом субъекту конструкции антитела согласно настоящему изобретению или конструкции антитела, полученной в соответствии со способом согласно настоящему изобретению.

Термины "нуждающийся субъект" или "нуждающиеся в лечении" субъекты включает субъектов, уже страдающих расстройством, а также субъектов, указанное расстройство у которых предполагается предотвратить. Нуждающийся субъект или "пациент" включает человека и других субъектов-млекопитающих, получающих профилактическое или терапевтическое лечение.

Указанную конструкцию антитела согласно настоящему изобретению обычно разрабатывают с учетом специфических путей и способов введения, специфических дозировок и частот введения, специфических вариантов лечения специфических заболеваний, в том числе диапазонов биодоступности и устойчивости. Материалы композиции предпочтительно вводят в состав в концентрациях, приемлемых для участка введения.

Соответственно, согласно настоящему изобретению могут разрабатываться составы и композиции для доставки посредством любого подходящего способа введения. В контексте настоящего изобретения пути введения включают, не ограничиваясь перечисленными, следующие:

местный (например, накожный, ингаляционный, назальный, глазной, аурикулярный/ушной, вагинальный, мукозальный);

энтеральный (например, пероральный, желудочно-кишечный, сублингвальный, сублабиальный, буккальный, ректальный); и

парентеральный (например, внутривенный, внутриартериальный, внутрикостный, внутримышечный, интрацеребральный, интрацеребровентрикулярный, эпидуральный, интратекальный, подкожный, внутривнутрибрюшинный, экстраамниотический, внутрисуставный, внутрисердечный, внутрикожный, внутриочаговый, внутриматочный, внутрипузырный, интравитреальный, чрескожный, интраназальный, трансмукозальный, внутрисуставной, интралюминальный).

Фармацевтические композиции и конструкция антитела согласно настоящему изобретению, в частности, подходят для парентерального введения, например, для подкожной или внутривенной доставки, например, путем инъекции, такой как болюсная инъекция, или путем инфузии, такой как непрерывная инфузия. Фармацевтические композиции могут вводиться с применением медицинского устройства. Примеры медицинских устройств для введения фармацевтических композиций описаны в патентах США №№ 4475196; 4439196; 4447224; 4447233; 4486194; 4487603; 4596556; 4790824; 941880; 5064413; 5312335; 5312335; 5383851 и 5399163.

В частности, согласно настоящему изобретению предложено бесперебойное введение подходящей композиции. Согласно неограничивающему примеру бесперебойное или, по существу, бесперебойное, т.е. непрерывное введение может быть реализовано с применением насосной системы малого размера, носимой пациентом, для дозированного притока терапевтического агента в организм пациента. Фармацевтическая композиция, содержащая конструкцию антитела согласно настоящему изобретению, может вводиться с применением указанных насосных систем. Такие насосные системы широко известны в данной области техники и обычно подразумевают периодическую замену картриджей, содержащих терапевтический агент для инфузии. Замена картриджа в такой насосной системе может повлечь за собой временный перерыв в бесперебойном в остальное время поступлении терапевтического агента в организм пациента. В таком случае все равно считается, что фаза введения до замены картриджа и фаза введения после замены картриджа, в рамках значений фармацевтических методов и способов согласно настоящему изобретению, в совокупности обеспечивают "бесперебойное введение" такого терапевтического агента.

Непрерывное или бесперебойное введение конструкций антитела согласно настоящему изобретению может осуществляться внутривенно или подкожно при помощи устройства для доставки текущих

сред или насосной системы малого размера, включающей механизм приведения текучей среды в движение для обеспечения перемещения текучей среды из резервуара, и пусковой механизм для запуска перемещающего механизма. Насосные системы для подкожного введения могут включать иглу или канюлю для прокалывания кожи пациента и доставки подходящей композиции в организм пациента. Указанные насосные системы могут быть зафиксированы непосредственно на коже или присоединены к коже пациента независимо от вены, артерии или кровеносного сосуда, что обеспечивает прямой контакт насосной системы и кожи пациента. Насосная система может быть присоединена к коже пациента в течение периода от 24 ч до нескольких дней. Насосная система может иметь незначительный размер и содержать резервуар малого объема. Согласно неограничивающему примеру объем резервуара для подходящей для введения фармацевтической композиции может составлять от 0,1 до 50 мл.

Непрерывное введение может также осуществляться чрескожно посредством пластыря, который носится на коже и подлежит замене через определенные интервалы времени. Специалисту в данной области техники известны системы доставки лекарственных средств с применением пластыря, подходящие для указанной цели. Следует отметить, что чрескожное введение, в частности, подходит для бесперебойного введения, поскольку замена первого израсходованного пластыря может благоприятным образом осуществляться одновременно с размещением нового второго пластыря, например, на поверхности кожи в непосредственной близости от первого израсходованного пластыря и непосредственно до удаления первого израсходованного пластыря. Проблемы, связанные с прерыванием поступления или отключением источника питания, не возникают.

В том случае, если фармацевтическая композиция была лиофилизирована, лиофилизированный материал сначала восстанавливают в подходящей жидкости перед введением. Лиофилизированный материал может быть восстановлен, например, в бактериостатической воде для инъекций (BWFI), физиологическом солевом растворе, забуференном фосфатом солевом растворе (ФСБ) или в том же составе, в котором находился белок до лиофилизации.

Композиции согласно настоящему изобретению могут вводиться субъекту в подходящей дозе, которая может быть определена, например, в исследованиях с эскалацией дозы с введением возрастающих доз, демонстрирующих межвидовую специфичность конструкций антитела согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, не являющимся шимпанзе приматам, например макакам. Согласно описанию выше демонстрирующая межвидовую специфичность конструкция антитела согласно описанному в настоящем документе изобретению может благоприятным образом применяться в идентичной форме при доклиническом тестировании у не являющихся шимпанзе приматов и в качестве лекарственного средства у человека. Схему дозирования определяет лечащий врач с учетом клинических факторов. Как хорошо известно в области медицины, дозировки для каждого пациента зависят от многих факторов, в том числе от размера пациента, площади поверхности тела, возраста, конкретного соединения, введение которого предполагается осуществлять, пола, времени и способа введения, общего состояния здоровья, и другие лекарственные средства, которые вводятся одновременно.

Термин "эффективная доза", или "эффективная дозировка" определен как количество, достаточное для достижения или, по меньшей мере, частичного достижения требуемого эффекта. Термин "терапевтически эффективная доза" определен как количество, достаточное для излечения или, по меньшей мере, частичной остановки заболевания и его осложнений у пациента, уже страдающего от указанного заболевания. Количества или дозы, эффективные при указанном применении, зависят от подлежащего лечению состояния (назначения), доставляемой конструкции антитела, терапевтических условий и целей, тяжести заболевания, предшествующей терапии, клинической истории пациента и ответа на терапевтический агент, способа введения, размера (массы тела, площади поверхности тела или размера органа) и/или состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента и общего состояния собственной иммунной системы пациента. Надлежащая доза может быть скорректирована по усмотрению лечащего врача таким образом, чтобы она могла быть введена пациенту однократно или в виде серии введений, и обеспечивать оптимальный терапевтический эффект.

Типичная дозировка может варьировать в диапазоне от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 30 мг/кг или более, в зависимости от упомянутых выше факторов. Согласно конкретным вариантам реализации дозировка может варьировать в диапазоне от 1,0 мкг/кг до приблизительно 20 мг/кг, обязательно - от 10 мкг/кг до приблизительно 10 мг/кг, или от 100 мкг/кг до приблизительно 5 мг/кг.

Терапевтически эффективное количество конструкции антитела согласно настоящему изобретению предпочтительно приводит к уменьшению тяжести симптомов заболевания, увеличению частоты или продолжительности периодов без симптомов заболевания или предотвращению нарушения или инвалидности вследствие поражения заболеванием. Для лечения экспрессирующих FLT3 опухолей терапевтически эффективное количество конструкции антитела согласно настоящему изобретению, например, направленного против FLT3/против CD3 конструкции антитела, предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80% или по меньшей мере приблизительно на 90% относительно не получающих лечения пациентов. Способность соединения ингибировать

рост опухоли может быть оценена в модели на животных для прогнозирования эффективности в отношении опухолей человека.

Фармацевтическая композиция может вводиться в качестве единственного терапевтического средства или, по мере необходимости, в комбинации с дополнительными видами терапии, такими как противораковая терапия, например, с другими белковоподобными и небелковоподобными лекарственными средствами. Указанные лекарственные средства могут вводиться одновременно с композицией, содержащей конструкцию антитела согласно описанному в настоящем документе изобретению или отдельно, до или после введения указанной конструкции антитела, в установленные сроки и в установленных дозах.

Термин "эффективная нетоксическая доза" в настоящем документе относится к переносимой дозе предложенной согласно настоящему изобретению конструкции антитела, достаточно высокой для того, чтобы приводить к истощению по патологическим клеткам, элиминации опухоли, уменьшению размеров опухоли или стабилизации заболевания без или по существу без значительных токсических эффектов. Такие эффективные нетоксические дозы могут быть определены, например, в ходе исследований с эскалацией дозы, описанных в данной области техники, и должны быть ниже дозы, индуцирующей серьезные нежелательные побочные явления (дозолимитирующая токсичность, ДЛТ).

Термин "токсичность" в настоящем документе относится к токсическим эффектам лекарственного средства, которые проявляются в виде нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений. Указанные побочные явления могут относиться к отсутствию переносимости указанного лекарственного средства в целом и/или отсутствию местной переносимости после введения. Токсичность может также включать тератогенные или канцерогенные эффекты, обуславливаемые лекарственным средством.

Термин "безопасность", "безопасность *in vivo*" или "переносимость" в настоящем документе относится к введению лекарственного средства без индуцирования серьезных нежелательных явлений непосредственно после введения (местная переносимость) и в течение более продолжительного периода применения указанного лекарственного средства. "Безопасность", "безопасность *in vivo*" или "переносимость" может оцениваться, например, через регулярные промежутки времени во время лечения и в период последующего наблюдения. Измерения включают клиническую оценку, например, органных проявлений и скрининг аномалий лабораторных показателей. Может осуществляться клиническая оценка, и отклонения от нормальных результатов регистрируют/кодируют в соответствии со стандартами NCI-CTC и/или MedDRA. Оценка органных проявлений может включать оценку по таким критериям, как аллергия/иммунология, кровь/костный мозг, сердечная аритмия, коагуляция и т.п., согласно представленным, например, в Общих терминологических критериях нежелательных явлений, v3.0 (CTCAE). Лабораторные показатели, которые могут быть протестированы, включают, например, гематологические, клинические химические показатели, коагулограмму и анализ мочи, а также исследования других биологических жидкостей, таких как сыворотка, плазма, лимфатическая или спинномозговая жидкость, ликвор и т.п. Оценка безопасности может, соответственно, осуществляться, например, путем физического обследования, техник визуализации (т.е. ультразвука, рентгена, КТ-сканирования, магнитно-резонансной визуализации (МРТ), других измерений с применением технических устройств (т.е. электрокардиограммы), по основным показателям жизнедеятельности, изменению лабораторных показателей и регистрации нежелательных явлений. Например, нежелательные явления у не являющихся шимпанзе приматов при применении и в способах согласно настоящему изобретению могут быть исследованы гистопатологическими и/или гистохимическими способами.

Вышеупомянутые термины также упоминаются, например, в S6: Доклиническая оценка безопасности лекарственных средств, полученных биотехнологическими способами ("Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived Pharmaceuticals"); Гармонизированное трехстороннее руководство ICH; собрание Управляющего комитета ICH 16 июля 1997 г.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения предложен набор, содержащий конструкцию с антителом согласно настоящему изобретению, конструкцию антитела, полученную в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, полинуклеотид согласно настоящему изобретению, вектор согласно настоящему изобретению и/или клетку-хозяина согласно настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения термин "набор" означает два или более компонентов - один из которых соответствует конструкции антитела, фармацевтической композиции, вектору или клетке-хозяину согласно настоящему изобретению - совместно упакованных в контейнер, реципиента или иным образом. Таким образом, набор может быть описан как совокупность продуктов и/или приспособлений, достаточных для достижения определенной цели, который может продаваться в виде единого комплекта.

Набор может содержать один или более реципиентов (таких как сосуды, ампулы, контейнеры, шприцы, флаконы, пакеты) любой подходящей формы, размера и из любого подходящего материала (предпочтительно, водонепроницаемого, например, пластика или стекла), содержащих конструкцию антитела или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению в подходящей дозировке для введения (см. выше). Указанный набор может дополнительно содержать инструкции по применению (например, в форме буклета или инструкции по эксплуатации), средства для введения конструкции анти-

тела согласно настоящему изобретению, такие как шприц, насос, устройство для инфузии или т.п., средства для восстановления конструкции антитела согласно настоящему изобретению и/или средства для разведения конструкции антитела согласно настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению также предложены наборы, содержащие формы для однократного введения. Набор согласно настоящему изобретению может также содержать первый реципиент, содержащий высушенную/лиофилизированную конструкцию антитела, и второй реципиент, содержащий водный состав. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложены наборы, содержащие однокамерные и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидкостями и шприцы с лиофилизатом).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: (а) Схематическое изображение структуры мономерного белка FLT3 и (б) кристаллическая структура гомодимера FLT3, взаимодействующего с гомодимером FLT3LG.

Фиг. 2: Схематическое изображение структуры молекул химерного FLT3 человека/мыши, применяемых для определения характеристик связывающего эпителиальный кластер элемента.

Фиг. 3: Схематическое изображение структуры усеченных конструкций FLT3, применяемых для определения характеристик связывающего эпителиальный кластер элемента.

Фиг. 4: Анализ конкуренции связывающего FLT3 элемента согласно настоящему изобретению с лигандом FLT3 за связывание FLT3.

Клетки CHO, трансфицированные FLT3 человека, инкубировали в присутствии и в отсутствие 10 мкг/мл лиганда FLT3 в течение 30 мин (без этапа промывания). Добавляли периплазматические заготовки scFv и инкубировали в течение 30 мин. Детекцию проводили с применением антитела мыши против FLAG+конъюгированного с ФЭ антитела козы против антител мыши и измерения средней интенсивности флуоресценции с помощью FACS (средний уровень (+ лиганд)/средний уровень (без лиганда)×100%).

Фиг. 5: FACS-анализ связывания отобранных биспецифических одноцепочечных конструкций с межвидовой специфичностью с клетками CHO, трансфицированными FLT3 человека ("hu"), линией CD3+ Т-клеток человека HPBaLL, клеток CHO, трансфицированных FLT3 яванского макака ("суно") и линией CD3+ Т-клеток макаки LnPx 4119. Красной линией обозначены клетки, инкубированные с 2 мкг/мл очищенного мономерного белка, которые затем инкубировали с антителом мыши против I2C и меченым ФЭ антителом козы против IgG мыши для детекции. Черная линия на гистограмме соответствует отрицательному контролю: клетки, инкубированные только с антителом против I2C, а также меченым ФЭ антителом для детекции (см. пример 6).

Фиг. 6: Цитотоксическая активность, индуцированная отобранными одноцепочечными конструкциями с межвидовой специфичностью, перенаправленными на истощенные по CD56 нестимулированные МПКП человека в качестве эффекторных клеток и трансфицированные FLT3 человека клетки CHO в качестве целевых клеток (Пример 9).

Фиг. 7: Перекрестно-реактивное связывание с CD3, FLT3 и его изоформами). 5 мкг/мл белка BiTE: 4°C 60 мин; 2 мкг/мл антитела против I2C 3E5.A5: 4°C, 30 мин; конъюгированное с ФЭ антителом козы против антител мыши 1:100: 4°C, 30 мин.

Фиг. 8: Отсутствие связывания с паралогами и нетрансфицированными CHO. 5 мкг/мл белка BiTE: 4°C 60 мин; 2 мкг/мл антитела против I2C 3E5.A5: 4°C, 30 мин; конъюгированное с ФЭ антителом козы против антител мыши 1:100: 4°C, 30 мин.

Фиг. 9: Картирование эпителиальных кластеров - Кластер E1.

Фиг. 10: Конструкции с антителом scFc к FLT3 активны при применении нестимулированных МПКП человека против трансфицированных FLT3 человека клеток CHO в отсутствие и в присутствии FLT3LG (лиганд FLT3).

Примеры

Настоящее изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами. Указанные примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего изобретения. Настоящее изобретение ограничено исключительно формулой изобретения.

Пример 1. Получение клеток CHO, экспрессирующих FLT3 дикого типа и химерный FLT3

Антиген FLT3 может быть подразделен на шесть разных субдоменов или областей, которые определены для примеров 1 и 2. Последовательность АК указанных пяти субдоменов представлена в последовательностях SEQ ID NO: 814-818.

Получали следующие молекулы; см. также фиг. 1:

LSP человека - V5 × Flt3-E1muxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 827

LSP человека - V5 × Flt3-E2muxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 828

LSP человека - V5 × Flt3-E3muxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 829

LSP человека - V5 × Flt3-E3AmuxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 830

LSP человека - V5 × Flt3-E3BmuxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 831

LSP человека - V5 × Flt3-E4muxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 832

LSP человека - V5 × Flt3-E5muxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 833

LSP человека - V5 × Flt3-E6muxEpC-pEFDHFR SEQ ID NO: 834

LSP человека - FLT3- полный ВКД мыши

LSP человека - FLT3- полный ВКД человека

полноразмерный FLT3 человека SEQ ID NO: 801

полноразмерный FLT3 яванского макака SEQ ID NO: 802

Для получения клеток CHO/HEK, экспрессирующих внеклеточный домен человека, мыши и химерный внеклеточный домен (ВКД) FLT3, соответствующие кодирующие последовательности FLT3 человека, FLT3 мыши и восемь версий химерных FLT3 человека/мыши (см. выше) клонировали в плазмиду, обозначаемую как pEF-DHFR (pEF-DHFR описана в источнике: Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Для экспрессии на поверхности клеток FLT3 человека и мыши использовали оригинальный сигнальный пептид. Все процедуры клонирования проводили в соответствии со стандартными протоколами (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)). Для получения каждой конструкции соответствующей плазмидой трансфицировали дефицитные по дигидрофолатредуктазе (DHFR) клетки CHO для эукариотической экспрессии согласно описанию у Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566.

Экспрессию FLT3 человека, химерного FLT3 и FLT3 мыши на клетках CHO верифицировали с применением FACS-анализа.

Пример 2. Картирование эпитопов конструкции антитела против FLT3

Клетки, трансфицированные FLT3 человека, мыши и молекулами химерного FLT3 человека (См. пример 1) окрашивали неочищенным неразведенным периплазматическим экстрактом, содержащим конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 (связывающий CD3 домен обозначен как I2C), слитые с альбумином человека (вариант 1), в ФСБ/1,5% ФТС. Связанные молекулы детектировали с полученными собственными средствами моноклональным антителом мыши против связывающего домена CD3 (50 мкл), а затем конъюгированным с ФЭ IgG против Fc-гамма мыши (1:100, 50 мкл; Jackson ImmunoResearch # 115-116-071) Все антитела разводили в ФСБ/1,5% ФТС. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, инкубированные с ФСБ/2% ФТС вместо периплазматического экстракта. Образцы оценивали с помощью проточной цитометрии.

Области, которые распознавались соответствующими связывающими FLT3 доменами, приведены в таблице последовательностей (табл. 2). Исчезновение сигнала FACS в соответствующих химерных конструкциях FLT3, содержащих эпитопный кластер мыши, регистрировали в качестве подтверждения релевантности соответствующего кластера для связывания. Соответствующие результаты в табл. 2 согласуются результатами в примере 3.

Пример 3. Получение клеток CHO, экспрессирующих FLT3 дикого типа и усеченный FLT3

Внеклеточный домен антигена FLT3 может быть подразделен на разные субдомены или области, эпитопные кластеры E1-E6, соответственно, определяемые следующими положениями аминокислот:

E1 AK 27-79 SEQ ID NO: 819

E2 D1 AK 79-167 SEQ ID NO: 820

E3 D2 AK 168-244 SEQ ID NO: 821

E3A D2A AK 168-206 SEQ ID NO: 822

E3B D2B AK 207-244 SEQ ID NO: 823

E4 D3 AK 245-345 SEQ ID NO: 824

E5 D4 AK 346-434 SEQ ID NO: 825

E6 D5 AK 435-543 SEQ ID NO: 826

Для конструирования усеченных молекул FLT3, применяемых для картирования эпитопов (см. фиг. 3), последовательности соответствующих семи областей человека, а также пять комбинаций двух соседних областей человека (см. выше) заменяли на соответствующие области из FLT3 мыши. Кроме того, с С-концом химерных молекул посредством линкера "GGGGS" сливали V5-метку (GKPIPPLLGLDST). Итоговые последовательности химерных молекул представлены в последовательностях SEQ ID NO: 827-834. Кроме того, конструировали полноразмерный FLT3 человека (SEQ ID NO: 801) и полноразмерный FLT3 яванского макака (SEQ ID NO: 802), оба с меткой V5 (GKPIPPLLGLDST), слитой с С-концом посредством линкера "GGGGS".

Для получения dhfr-клеток CHO, экспрессирующих представленные выше конструкции, соответствующие кодирующие последовательности клонировали в плазмиду, обозначенную как pEF-DHFR (pEF-DHFR описана в источнике: Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Получали также клетки CHO, трансфицированные FLT3 человека, однако без метки V5. Все процедуры клонирования проводили в соответствии со стандартными протоколами (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)). Для получения каждой конструкции соответствующей плазмидой трансфицировали дефицитные по DHFR клетки CHO для эукариотической экспрессии, согласно описанию в источнике: Kaufman R.J. (1990)

Methods Enzymol. 185, 537-566.

Экспрессию указанных конструкций на клетки СНО верифицировали с применением моноклонального антитела мыши IgG2a против метки v5 (1 мкг/мл; AbD Serotec, # MCA 1360). Связанное моноклональное антитело детектировали с применением конъюгированного с ФЭ IgG против Fc-гамма мыши. В качестве отрицательного контроля клетки инкубировали с изотипическим контрольным антителом вместо первого антитела. Образцы оценивали с помощью проточной цитометрии.

Результаты указанного анализа для раскрытого связывающего FLT3 элемента показаны в табл. 2. Указанные результаты согласуются с анализом на основе картирования эпитопов в соответствии с примером 2.

Таблица 2. Картирование эпитопа

Эпитопный кластер	Связывающий элемент	Эпитопный кластер	Связывающий элемент	Эпитопный кластер	Связывающий элемент
FL-1	E1	FL-23	E1	FL-45	E1
FL-2	E1	FL-24	E1	FL-46	E1
FL-3	E1	FL-25	E1	FL-47	E1
FL-4	E1	FL-26	E1	FL-48	E1
FL-5	E1	FL-27	E1	FL-49	E1
FL-6	E1	FL-28	E1	FL-50	E1
FL-7	E1	FL-29	E1	FL-51	E1
FL-8	E1	FL-30	E1	FL-52	E1
FL-9	E1	FL-31	E1	FL-53	E3
FL-10	E1	FL-32	E1	FL-54	E3
FL-11	E1	FL-33	E1	FL-55	E1
FL-12	E1	FL-34	E1	FL-56	E1
FL-13	E1	FL-35	E1	FL-57	E1
FL-14	E1	FL-36	E1	FL-58	E1
FL-15	E1	FL-37	E1	FL-59	E1
FL-16	E1	FL-38	E1	FL-60	E1
FL-17	E1	FL-39	E1	FL-61	E3
FL-18	E1	FL-40	E1	FL-62	E3
FL-19	E1	FL-41	E1	FL-63	E3
FL-20	E1	FL-42	E1	FL-64	E3
FL-21	E1	FL-43	E1	FL-65	E1
FL-22	E1	FL-44	E1		

Пример 4. Основанное на анализе Вiasore определение аффинности антитела в отношении FLT3 человека и яванского макака

Эксперименты на основе анализ Вiasore выполняли с применением рекомбинантных слитых белков FLT3-ВКД человека/яванского макака с альбумином для определения целевого связывания конструкций антитела согласно настоящему изобретению.

Подробнее сенсорные чипы CM5 (GE Healthcare) иммобилизовали приблизительно 600-800 RU (единиц ответа) соответствующего рекомбинантного антигена с применением ацетатного буфера, pH 4,5, в соответствии с инструкцией производителя. Образцы с конструкцией биспецифического антитела к FLT3×CD3 загружали в виде серийных разведений в следующих концентрациях: 50, 25, 12,5, 6,25 и 3,13 нМ в подвижном буфере HBS-EP (GE Healthcare). Скорость потока составляла 30 мкл/мин в течение 3 мин, затем подвижный буфер HBS-EP наносили повторно на 8-20 мин при скорости потока, составляющей 30 мкл/мл. Регенерацию чипа выполняли с применением раствора 10 mM глицина, 10 mM NaCl, pH 1,5. Наборы данных анализировали с применением программного обеспечения BiaEval Software. Всего проводили два независимых эксперимента.

Кроме того, в анализе Вiasore подтверждали связывание конструкций биспецифического антитела к CD3 человека и CD3 макаки.

Пример 5. Основанный на распределении Скэтчарда анализ аффинности конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 в отношении FLT3 человека и макаки на целевых антиген-положительных клетках и определение межвидовой разницы в аффинности

Значения аффинности конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 в отношении клеток СНО, трансфицированных FLT3 человека или макаки, также определяли посредством анализа Скэтчарда, как наиболее надежного способа измерения потенциальной разницы аффинности в отношении FLT3 человека и макаки. Для проведения анализа Скэтчарда осуществляют эксперименты с насыщающим связыванием с применением моновалентной системы детекции для точного определения моновалентного связывания конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 с соответствующей линией клеток.

2×10^4 клеток каждой соответствующей линии клеток (рекомбинантной экспрессирующей FLT3 человека линии клеток СНО, рекомбинантной экспрессирующей FLT3 макаки линии клеток СНО) инкубировали с 50 мкл тройных серийных разведений (12 разведений 1:2) соответствующей конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 (до достижения насыщения), начиная с 10-20 нМ, с последующей инкубацией в течение 16 ч при 4°C с перемешиванием и одним этапом остаточного промывания. Затем клетки инкубировали дополнительно в течение часа с 30 мкл раствора конъюгата CD3×ALEXA488. После одного этапа промывания клетки ресуспендировали в 150 мкл FACS-буфера, содержащего 3,5% формальдегида, инкубировали в течение дополнительных 15 мин, центрифугировали, ресуспендировали

в FACS-буфере и анализировали с применением аппарата FACS CantoII и программного обеспечения FACS Diva. Данные получали в ходе двух независимых серий экспериментов, каждая из которых включала три повторности. Выполняли соответствующий анализ Скэтчарда для экстраполяции максимального связывания (Bmax). Определяли концентрации полумаксимального связывания конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3, отражающие соответствующие KD. Строили графики значений полученных в трех повторностях измерений в виде гиперболических кривых и S-образных кривых для демонстрации надлежащих диапазонов концентрации от минимального до оптимального связывания.

Пример 6. Биспецифическое связывание и межвидовая перекрестная реактивность

Для подтверждения связывания с FLT3 и CD3 человека и с FLT3 и CD3 яванского макака конструкции биспецифического антитела согласно настоящему изобретению тестировали с помощью проточной цитометрии с применением клеток CHO, трансфицированных FLT3 человека (SEQ ID NO: 801), с применением изоформ FLT3 человека (изоформа FLT3 человека (T227M), см. SEQ ID NO: 803 и изоформа FLT3-ITD человека, см. SEQ ID NO:804), и FLT3 макаки (SEQ ID NO: 802), соответственно, линий положительных по FLT3 клеток ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11 (также приемлемы и другие линии положительных по FLT3 клеток человека),

линии CD3-экспрессирующих клеток Т-клеточного лейкоза HPB-ALL человека (DSMZ, Брауншвейг, ACC483) и

линии CD3-экспрессирующих Т-клеток LnPx 4119 яванского макака.

Для проведения проточной цитометрии по 200 000 клеток соответствующих линий инкубировали в течение 60 мин при 4°C с 50 мкл очищенной конструкции биспецифического антитела в концентрации 5 мкг/мл. Клетки двукратно промывали с ФСБ/2% ФТС и затем инкубировали с антителом мыши собственного производства (2 мкг/мл), специфическим в отношении связывающей CD3 части конструкций биспецифического антитела в течение 30 мин при 4°C. После промывания связанные антитела мыши детектировали с применением антител козы против Fcy мыши, конъюгированных с ФЭ (1:100) в течение 30 мин при 4°C. Образцы оценивали с помощью проточной цитометрии. Нетрансфицированные клетки CHO использовали в качестве отрицательного контроля.

Таблица 3а. Значения аффинности связывающих FLT3 доменов

<i>FLT3-HLE BiTE</i>	Эпитопный кластер	Аффинность в отношении FLT3* человека согласно анализу Octet [нМ]	Аффинность в отношении FLT3* макаки согласно анализу Octet [нМ]	Разница в аффинности в отношении FLT3 KDmac/KDhu
FL 39 × I2C-scFc °	E1	0,52 ± 0,03	1,65 ± 0,10	3,2
FL 16 × I2C-scFc	E1	0,57**	1,38**	2,4
FL 42 × I2C-scFc	E1	0,36 ± 0,11	1,11 ± 0,13	3,1
FL 36 × I2C-scFc	E1	5,30 ± 0,08	4,44 ± 0,72	0,8
FL 52 × I2C-scFc	E1	4,80 ± 0,25	4,14 ± 0,08	0,9
FL 23 × I2C-scFc	E1	0,97 ± 0,19	0,68 ± 0,01	0,7
FL 46 × I2C-scFc	E1	1,67 ± 0,08	7,9 ± 1,81	4,7
FL 61 × I2C-scFc	E3	26,50 ± 0,57	3,77 ± 3,74	0,14

Таблица 3б. Значения аффинности для связывающих CD3 доменов

<i>FLT3-HLE BiTE</i>	Эпитопный кластер	Аффинность согласно анализу Viacore в отношении FLT3* человека [нМ]	Аффинность согласно анализу Viacore в отношении FLT3* макаки [нМ]	Разница в аффинности в отношении FLT3, KDmac/KDhu
FL 39 × I2C-scFc °	E1	8,24 ± 0,15	6,84 ± 0,09	0,8
FL 16 × I2C-scFc	E1	6,08 ± 0,12	4,91 ± 0,10	0,8
FL 42 × I2C-scFc	E1	9,13 ± 1,03	7,31 ± 1,13	0,8
FL 36 × I2C-scFc	E1	7,73 ± 0,14	6,06 ± 0,42	0,8
FL 52 × I2C-scFc	E1	7,40 ± 0,80	5,99 ± 0,78	0,8
FL 23 × I2C-scFc	E1	9,64 ± 0,11	7,87 ± 0,15	0,8
FL 46 × I2C-scFc	E1	6,06 ± 0,47	4,86 ± 0,35	0,8
FL 61 × I2C-scFc	E3	11,65 ± 1,48	9,37 ± 1,46	0,8

Пример 7. Подтверждение отсутствия связывания с паралогами человека

Паралогами FLT3 человека KIT v1 (SEQ ID NO: 805), CSF1R v1 (SEQ ID NO: 806), PDGFRA (SEQ ID NO: 807) и NTM v3 (SEQ ID NO: 808) стабильно трансфицировали клетки CHO. Последовательность паралога, применяемого в настоящем примере, соответствует идентифицированной в перечне последовательностей.

Таблица 4а. Идентичность паралогов последовательности FLT3 в пределах полноразмерной последовательности белка

Белок	% идентичности	Идентификатор запроса (%)
c-KIT	29	28
CSF1R	29	28
PDGFRA	27	30

Таблица 4б. Идентичность паралогов последовательности FLT3 в пределах ВКД последовательности белка

Белок	% Идентичности	Идентификатор запроса (%)
NTM	25	28

Экспрессию белков подтверждали с помощью FACS-анализа со специфическими антителами. Протоочно-цитометрический анализ проводили согласно описанию в примере 6.

Пример 8. Идентичность зародышевой линии человека

Для анализа идентичности/сходства последовательности конструкций антитела с генами антител зародышевой линии человека связывающие FLT3 домены согласно настоящему изобретению проводили выравнивание согласно описанию ниже: выравнивание полного VL, включая все области CDR; выравнивание полного VH, включая области CDR 1 и 2, но не включая CDR3, относительно генов антител зародышевой линии человека (Vbase). Более подробная информация приведена в описании настоящей заявки.

Пример 9. Цитотоксическая активность

Эффективность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 согласно настоящему изобретению для перенаправления эффекторных Т-клеток против FLT3-экспрессирующих целевых клеток анализировали в пяти анализах цитотоксичности *in vitro*:

Эффективность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 для перенаправления стимулированных CD8+ эффекторных Т-клеток человека против трансфицированных FLT3 человека клеток CHO измеряли в ходе 18-часового анализа высвобождения хрома-51.

Эффективность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 для перенаправления стимулированных CD8+ эффекторных Т-клеток человека против клеток положительных по FLT3 линий ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11 (также приемлемы и другие положительные по FLT3 человека линий клеток) измеряли в ходе 18-часового анализа высвобождения хрома-51.

Эффективность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 для перенаправления Т-клеток в нестимулированных МКПК человека против трансфицированных FLT3 человека клеток CHO измеряли в ходе 48-часового анализа цитотоксичности на основе FACS. Эффекторные клетки: нестимулированные МКПК человека (CD14-/CD56-). Целевые клетки: EOL-1. Отношение эффекторных клеток к целевым клеткам (E:T): 10:1. Белок ViTE: в соответствии с указанным

Конструкции антитела к FLT3×CD3								
	FL 39	FL 16	FL 42	FL 36	FL 52	FL 23	FL 46	FL 61
EC50 [nM]	7,5	13	34	35	91	20	25	745

Эффекторные клетки: нестимулированные МКПК человека (CD14-/CD56-). Целевые клетки: MV4-11. Отношение эффекторных клеток к целевым клеткам (E:T): 10:1. Белок ViTE: в соответствии с указанным.

Конструкции антитела к FLT3×CD3								
	FL 39	FL 16	FL 42	FL 36	FL 52	FL 23	FL 46	FL 61
EC50 [nM]	4,8	8,1	13	15	14	13	12	270

Эффективность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 для перенаправления Т-клеток в нестимулированных МКПК человека против клеток положительных по FLT3 линий человека ОМЛ EOL-1, MOLM-13 и MV4-11 (также приемлемы и другие положительные по FLT3 человека линии клеток) измеряли в ходе 48-часового анализа цитотоксичности на основе FACS.

Для подтверждения того, что перекрестно-реактивные конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 способны перенаправлять Т-клетки макаки против трансфицированных FLT3 макаки клеток CHO, проводили 48-часовой анализ цитотоксичности на основе FACS на линии Т-клеток макаки в качестве эффекторных Т-клеток. Эффекторные клетки: нестимулированные МКПК человека (CD14-/CD56-). Целевые клетки: трансфицированные FLT3 макаки клетки CHO. Отношение эффекторных клеток к целевым клеткам (E:T): 10:1. Белок ViTE: в соответствии с указанным.

Конструкции антитела к FLT3×CD3								
	FL 39	FL 16	FL 42	FL 36	FL 52	FL 23	FL 46	FL 61
EC50 [nM]	0,2	0,5	1,0	2,5	0,7	1,9	11	0,9

Эффективность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 для перенаправления Т-клеток в нестимулированных МКПК человека на трансфицированные FLT3 человека клетки CHO в отсутствие и в присутствии лиганда FLT3 измеряли в ходе 48-часового анализа цитотоксичности на основе FACS. Эффекторные клетки: нестимулированные МКПК человека (CD14-/CD56-). Целевые клетки:

трансфицированные FLT3 человека клетки СНО. Отношение эффекторных клеток к целевым клеткам (Е:Т): 10:1. Белок ВiTE: в соответствии с указанным.

Конструкции антитела к FLT3×CD3	EC50 [пМ]		
	Без лиганда FLT3	с 10 нг/мл лиганда FLT3	с 1 мкг/мл лиганда FLT3
FL 39 × I2C-scFc °	0,7	13	29
FL 16 × I2C-scFc	0,5	11	23
FL 42 × I2C-scFc	1,0	19	e
FL 36 × I2C-scFc	1,9	24	73
FL 52 × I2C-scFc	2,4	24	71
FL 23 × I2C-scFc	0,9	15	49
FL 46 × I2C-scFc	1,2	18	43
FL 61 × I2C-scFc	32	662	608

Пример 10.1. Анализ высвобождения хрома на стимулированных Т-клетках человека

Стимулированные Т-клетки, обогащенные по CD8⁺ Т-клеткам, получали согласно приведенному ниже описанию. Чашку Петри (диаметром 145 мм, Greiner Bio-One GmbH, Кремсшунстер, Австрия) покрывали коммерчески доступным специфическим антителом против CD3 (ОКТ3, Orthoclone) в конечной концентрации 1 мкг/мл в течение 1 ч при 37°C. Несвязанный белок удаляли путем одноэтапного промывания ФСБ. В чашку Петри с предварительно нанесенным покрытием добавляли 3-5 × 10⁷ МКПК человека в 120 мл RPMI 1640 со стабилизированным глутамином/10% ФТС/20 ед/мл ИЛ-2 (Proleukin®, Chiron) и стимулировали на протяжении двух дней. На третий день клетки собирали и однократно промывали RPMI 1640. Добавляли ИЛ-2 до конечной концентрации, составляющей 20 ед/мл, и культивировали клетки повторно на протяжении 1 дня в той же клеточной культуральной среде, описанной выше. Культуру обогащали цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами (CTL) посредством истощения по CD4⁺ Т-клеткам и CD56⁺ NK-клеткам с применением гранул Dynal в соответствии с протоколом производителя.

Трансфицированные FLT3 яванского макака или FLT3 человека целевые клетки СНО двукратно промывали ФСБ и метили 11,1 мБк ⁵¹Cr в конечном объеме 100 мкл RPMI с 50% ФТС в течение 60 мин при 37°C. Затем меченые целевые клетки промывали 3-кратно 5 мл RPMI и применяли для анализа цитотоксичности. Анализ выполняли в 96-луночном планшете в общем объеме, составляющем 200 мкл, дополненной среды RPMI с соотношением Е:Т, составляющим 10:1. Использовали начальную концентрацию 0,01-1 мкг/мл очищенной конструкции биспецифического антитела и ее трехкратные разведения. Время инкубации для указанного анализа составляло 18 ч. Цитотоксичность определяли как относительные значения количества высвобождаемого хрома в супернатанте, применительно к разнице максимального лизиса (при добавлении Triton-X) и спонтанного лизиса (без эффекторных клеток). Все измерения проводили в четырех повторностях. Измерение активности хрома в супернатантах выполняли с помощью счетчика гамма-излучения Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Кельн, Германия). Анализ результатов проводили с применением Prism 5 для Windows (версия 5.0, GraphPad Software Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Для сравнения цитотоксической активности использовали значения EC₅₀, вычисленные с помощью аналитической программы на основании сигмоидальных кривых зависимости эффекта от дозы.

Пример 10.2. Эффективность перенаправления стимулированных эффекторных Т-клеток человека против трансфицированных FLT3 человека клеток СНО

Цитотоксическую активность конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 в соответствии с настоящим изобретением анализировали в анализе цитотоксичности с высвобождением хрома-51 (⁵¹Cr) с применением клеток СНО, трансфицированных FLT3 человека, в качестве целевых клеток, и стимулированных CD8⁺ Т-клеток человека в качестве эффекторных клеток. Эксперимент проводили согласно описанию в примере 10.1.

Пример 10.3. Эффективность перенаправления стимулированных эффекторных Т-клеток человека против положительной по FLT3 линии клеток человека

Цитотоксическую активность конструкции биспецифического антитела к FLT3×CD3 анализировали в анализе цитотоксичности с высвобождением хрома-51 (⁵¹Cr) с применением положительных по FLT3 линий клеток ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11 в качестве источника целевых клеток, и стимулированных CD8⁺ Т-клеток человека в качестве эффекторных клеток. Указанный анализ проводили согласно описанию в примере 10.1.

Пример 10.4. Анализ цитотоксичности на основе FACS с нестимулированными МКПК человека

Выделение эффекторных клеток

Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) человека получали посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла из обогащенных лимфоцитами составов (лейкотромбоцитарного слоя), побочного продукта в банках крови, собирающих кровь для переливания. Лейкотромбоцитарный слой предоставлял локальный банк крови, и МКПК получали в тот же день, когда проводился

сбор крови. После центрифугирования в градиенте плотности фикола и тщательных промываний ФСБ по Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из МКПК посредством инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH₄Cl, 10 мМ KHCO₃, 100 мкМ ЭДТК). Тромбоциты удаляли с супернатантом после центрифугирования МКПК при 100×g. Оставшиеся лимфоциты в основном включают В- и Т-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. МКПК поддерживали в культуре при 37°C/5% CO₂ в среде RPMI (Gibco) с 10% ФТС (Gibco).

Истощение по клеткам CD14⁺ и CD56⁺

Для истощения по клеткам CD14⁺ человека применяли микрогранулы CD14 MicroBeads (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), для истощения по NK-клеткам человека - микрогранулы CD56 MicroBeads (MACS, #130-050-401). МКПК подсчитывали и центрифугировали в течение 10 мин при комнатной температуре и 300×g. Супернатант утилизировали и клеточный осадок ресуспендировали в MACS-буфере для выделения [80 мкл/10⁷ клеток; ФСБ (Invitrogen, #20012-043), 0,5% (по объему) ФСБ (Gibco, #10270-106), 2 мМ ЭДТК (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. Добавляли микрогранулы CD14 MicroBeads и CD56 MicroBeads (20 мкл/10⁷ клеток) и инкубировали в течение 15 мин при 4-8°C. Клетки промывали MACS-буфером для выделения (1-2 мл/10⁷ клеток). После центрифугирования (см. выше), супернатант утилизировали и клетки ресуспендировали в MACS-буфере для выделения (500 мкл/10⁸ клеток). Затем выделяли отрицательные по CD14/CD56 клетки с применением LS-колонок (Miltenyi Biotec, #130-042-401). МКПК без клеток CD14⁺/CD56⁺ культивировали на полной среде RPMI, т.е. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) с добавлением 10% ФСБ (Biochrom AG, #S0115), 1× заменимых аминокислот (Biochrom AG, #K0293), 10 мМ буфера Hepes (Biochrom AG, #L1613), 1 мМ пирувата натрия (Biochrom AG, #L0473) и 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, #A2213) при 37°C в инкубаторе до применения по назначению.

Мечение целевых клеток

Для проточно-цитометрического анализа лизиса клеток применяли флуоресцентный мембранный краситель DiOC₁₈ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) для мечения FLT3 трансфицированных FLT3 человека или макаки клеток CHO в качестве целевых клеток и различения с эффекторными клетками. Вкратце, клетки собирали, однократно промывали ФСБ и доводили плотность клеток до 10⁶ клеток/мл в ФСБ с 2% (по объему) ФСБ и мембранным красителем DiO (5 мкл/10⁶ клеток). После инкубации в течение 3 мин при 37°C клетки двукратно промывали в полной среде RPMI, и доводили количество клеток до 1,25×10⁵ клеток/мл. Жизнеспособность клеток определяли с применением 0,5% (по объему) изотонического раствора Эозина G (Roth, #45380).

Анализ на основе проточной цитометрии

Указанный анализ был разработан для количественного определения лизиса трансфицированных FLT3 яванского макака или человека клеток CHO в присутствии серийных разведений конструкции биспецифического антитела к FLT3. Равные объемы DiO-меченых целевых клеток и эффекторных клеток (т.е. МКПК без CD14⁺ клеток) смешивали в соотношении Е:Т клеток, составляющем 10:1. 160 мкл указанной суспензии переносили в каждую лунку 96-луночного планшета. Добавляли 40 мкл серийных разведений конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 и биспецифического отрицательного контроля (конструкции биспецифического антитела на основе CD3, распознающей нерелевантный целевой антиген), либо полной среды RPMI в качестве дополнительного отрицательного контроля. Опосредованная биспецифическим антителом цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 ч в увлажненном инкубаторе в атмосфере 7% CO₂. Затем клетки переносили в новый 96-луночный планшет и отслеживали утрату целостности мембраны целевых клеток путем добавления йодида пропидия (PI) в конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл. PI представляет собой не проникающий через мембрану краситель, попадание которого в жизнеспособные клетки в норме исключено, тогда как погибшие клетки поглощают его, что позволяет идентифицировать их по флуоресцентному излучению.

Образцы оценивали с помощью проточной цитометрии на аппарате FACSCanto II и анализировали с применением программного обеспечения FACSDiva (и то, и другое от Becton Dickinson). Целевые клетки идентифицировали как DiO-положительные клетки. PI-отрицательные целевые клетки классифицировали как живые целевые клетки. Процент цитотоксичности рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Цитотоксичность [\%]} = \frac{n_{\text{погибшие целевые клетки}}}{n_{\text{целевые клетки}}} \times 100$$

n=число событий.

С применением программного обеспечения GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, Сан-Диего) строили график зависимости процента цитотоксичности от соответствующих концентраций конструкции биспецифического антитела. Кривые зависимости "доза-ответ" анализировали с применением четырехпараметрических регрессионных логистических моделей для оценки сигмоидных кривых зависимости "доза-ответ" с фиксированным коэффициентом наклона, и вычисляли значения EC₅₀.

Пример 10.5. Эффективность перенаправления нестимулированных МКПК человека против трансфицированных FLT3 человека клеток CHO

Цитотоксическую активность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 анализировали в анализе цитотоксичности на основе FACS с применением трансфицированных FLT3 человека клеток

СНО в качестве целевых клеток и нестимулированных МКПК человека в качестве эффекторных клеток. Указанный анализ проводили согласно описанию в примере 8.4 выше.

Пример 10.6. Эффективность перенаправления нестимулированных МКПК человека против клеток положительной по FLT3 линии карциномы яичника человека

Цитотоксическую активность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 дополнительно анализировали в анализе цитотоксичности на основе FACS с применением положительных по FLT3 линий клеток ОМЛ человека EOL-1, MOLM-13 и MV4-11 в качестве источника целевых клеток и нестимулированных МКПК человека в качестве эффекторных клеток. Указанный анализ проводили согласно описанию в примере 8.4 выше.

Пример 10.7.

Эффективность перенаправления Т-клеток макаки против экспрессирующих FLT3 макаки клеток СНО

Наконец, цитотоксическую активность конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 анализировали в анализе цитотоксичности на основе FACS с применением клеток СНО, трансфицированных FLT3 макаки (яванского макака) в качестве целевых клеток, и линии Т-клеток макаки 4119LpRx (Knappe et al. Blood 95:3256-61 (2000)) в качестве источника эффекторных клеток. Мечение целевых клеток - трансфицированных FLT3 макаки клеток СНО, и анализ цитотоксической активности на основе проточной цитометрии выполняли согласно описанию выше.

Пример 11. Конверсия мономеров в димеры после (i) трех циклов замораживания/размораживания и (ii) 7 дней инкубации при концентрации 250 мкг/мл

Мономерную конструкцию биспецифического антитела к FLT3×CD3 подвергали различным стрессовым воздействиям с последующим проведением ЭХ высокого разрешения для определения изначального процента мономерной конструкции антитела, подвергшейся конверсии в димерную конструкцию антитела.

(i) 25 мкг мономерной конструкции антитела разводили общим рецептурным буфером до концентрации, составляющей 250 мкг/мл, а затем замораживали при -80°C в течение 30 мин с последующим размораживанием в течение 30 мин при комнатной температуре. После трех циклов замораживания/размораживания определяли содержание димеров с применением ВЭЭХ.

(ii) 25 мкг мономерной конструкции антитела разводили общим рецептурным буфером до концентрации, составляющей 250 мкг/мл, с последующей инкубацией при 37°C в течение 7 дней. Содержание димеров определяли с применением ВЭЭХ.

Колонку для ЭХ высокого разрешения TSK Gel G3000 SWXL (Tosoh, Токио, Япония) присоединяли к аппарату для быстрой жидкостной хроматографии Akta Purifier 10 FPLC (GE Lifesciences), оснащенному автоматическим пробозаборником A905. Буфер для уравнивания колонки и подвижный буфер состояли из 100 мМ KH_2PO_4 -200 мМ Na_2SO_4 с рН, доведенным до значения 6,6. Раствор антитела (25 мкг белка) вносили в уравновешенную колонку и проводили элюирование при скорости потока 0,75 мл/мин с максимальным давлением 7 МПа. На протяжении всего анализа проводили мониторинг оптического поглощения при длинах волн 280, 254 и 210 нм. Анализ выполняли путем интегрирования пиков сигнала при 210 нм, внесенных в форму для оценки результатов анализа программного обеспечения Akta Unicorn. Содержание димеров рассчитывали путем деления площади пиков для димеров на общую площадь пиков для мономеров и димеров.

Пример 12. Термостабильность

Температуру агрегации антител определяли согласно описанию ниже: 40 мкл раствора конструкции антитела в концентрации 250 мкг/мл переносили в одноразовую кювету и помещали в устройство для динамического светорассеяния DynaPro Nanostar (Wyatt). Образец нагревали от 40 до 70°C со скоростью $0,5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ при постоянной регистрации измеряемого радиуса. Увеличение радиуса, которое указывает на плавление белка и агрегацию, используют для вычисления температуры агрегации конструкции антитела с применением пакета программного обеспечения, поставляемого с устройством DLS.

Пример 13. Стабильность после инкубации в течение 24 ч в плазме человека

Очищенные конструкции биспецифического антитела инкубировали в соотношении 1:5 в пуле плазмы человека при 37°C в течение 96 ч в конечной концентрации, составляющей 2-20 мкг/мл. После инкубации в плазме конструкции антитела сравнивали в анализе с высвобождением хрома-51 со стимулированными обогащенными клетками CD8+ Т-клетками человека и трансфицированными FLT3 человека клетками СНО в начальной концентрации, составляющей 0,01-0,1 мкг/мл при отношении количества эффекторных клеток к целевым (Е:Т), составляющем 10:1 (анализ согласно описанию в примере 8.1). Неинкубированные свежеразмороженные конструкции биспецифического антитела включали в качестве контрольных.

Пример 14. Мутность при концентрации антитела 2500 мкг/мл

1 мл раствора очищенной конструкции антитела с концентрацией 250 мкг/мл концентрировали в центрифужном концентраторе до 2500 мкг/мл. Через 16 ч хранения при 5°C определяли мутность раствора антитела путем измерения оптического поглощения OD340 нм с общим рецептурным буфером в

качестве фона.

Пример 15. Гомогенность белка по оценке с применением катионообменной хроматографии высокого разрешения

Гомогенность белка конструкций антитела согласно настоящему изобретению анализировали с применением катионообменной хроматографии высокого разрешения (СІЕХ).

50 мкг мономера конструкции антитела разводили 50 мл буфера для связывания А (20 мМ дигидрофосфат натрия, 30 мМ NaCl, 0,01% октаната натрия, рН 5,5), и 40 мл указанного раствора вносили в колонку BioPro SP-F объемом 1 мл (УМС, Германия) соединенную с системой для быстрой жидкостной хроматографии (FPLC) Akta Micro (GE Healthcare, Германия). После связывания образца проводили этап промывания дополнительным количеством буфера для связывания. Для элюирования белка использовали линейно возрастающий градиент соли в буфере В (20 мМ дигидрофосфат натрия, 1000 мМ NaCl, 0,01% октаната натрия, рН 5,5) до 50% буфера В в 10 объемах колонки. На протяжении всего анализа проводили мониторинг оптического поглощения при длинах волн 280, 254 и 210 нм. Анализ выполняли путем интегрирования пиков сигнала при 280 нм, внесенных в форму для оценки результатов анализа программного обеспечения Akta Unicorn.

Пример 16. Гидрофобность поверхности по оценке с применением бутил-НІС

Гидрофобность поверхности конструкций биспецифического антитела согласно настоящему изобретению тестировали посредством хроматографии с гидрофобным взаимодействием (НІС) в проточном режиме.

50 мкг мономера конструкции антитела разводили общим рецептурным буфером до конечного объема, составляющего 500 мкл (10 мМ лимонная кислота, 75 мМ лизин HCl, 4% трегалозы, рН 7,0), и вносили в быстропроточную (FF) колонку объемом 1 мл с бутил-сефарозой (Butyl Sepharose) (GE Healthcare, Германия), соединенную с системой для быстрой жидкостной хроматографии (FPLC) Akta Purifier (GE Healthcare, Германия). На протяжении всего анализа проводили мониторинг оптического поглощения при длинах волн 280, 254 и 210 нм. Анализ выполняли путем интегрирования пиков сигнала при 280 нм, внесенных в форму для оценки результатов анализа программного обеспечения Akta Unicorn. Характеристики элюирования оценивали путем сравнения площади и линейной скорости нарастания и снижения сигнала белка, таким образом определяя силу взаимодействия слитого с альбумином ВіТЕ с матрицей.

Пример 17. Разница эффективности мономерной и димерной изоформ конструкций биспецифического антитела

Для определения различий цитотоксической активности мономерной и димерной изоформ индивидуальных конструкций биспецифического антитела к FLT3×CD3 (называемых разницей эффективности), проводили 18-часовой анализ цитотоксичности с высвобождением хрома-51 согласно описанию выше в настоящем документе (пример 10.1) мономера и димера очищенной конструкции биспецифического антитела. Эффекторные клетки представляли собой стимулированные обогащенные по клеткам CD8+ Т-клетки человека. Целевые клетки представляли собой трансфицированные FLT3 человека клетки CHO. Отношение эффекторных клеток к целевым (Е:Т) составляло 10:1. Разницу эффективности рассчитывали как отношение значений ЕС₅₀.

FLT3×CD3 конструкции антитела	ЕС ₅₀ [пМ]		Отношение мономеров к димерам (Мономер ЕС ₅₀ / Димер ЕС ₅₀)
	Мономер	Димер	
FL 39 × I2C-scFc [®]	0,37	0,23	0,5
FL 16 × I2C-scFc	0,52	0,16	2,0
FL 42 × I2C-scFc	0,53	0,76	1,2
FL 36 × I2C-scFc	2,70	0,88	1,1
FL 52 × I2C-scFc	1,45	1,69	9,9
FL 23 × I2C-scFc	0,20	0,20	0,2
FL 46 × I2C-scFc	0,34	0,15	0,9
FL 61 × I2C-scFc	18	24	6,3

Пример 18. Конкуренция связывающего FLT3 элемента с лигандом FLT3 за связывание с соответствующей мишенью

Указанный анализ проводили для тестирования возможности нарушения растворимым лигандом FLT3 связывания с FLT3 связывающих анти-FLT3 доменов в соответствии с настоящим изобретением.

Для верификации связывания лиганда FLT3 человека с клетками CHO, трансфицированными FLT3 человека, клетки инкубировали лигандом FLT3 человека в течение 30 мин при 4°C. Связанный лиганд FLT3 детектировали антителом против HIS (5 мкг/мл; AbD Serotec), а затем конъюгированным с ФЭ антителом против Fc-гамма IgG мыши (1:100; Jackson Immunoresearch # 115-116-071). В качестве отрицательного контроля клетки инкубировали с ФСБ/2%ФТС вместо CD27.

Для тестирования конкуренции/замены связывающего FLT3 элемента лигандом FLT3 трансфицированные FLT3 человека клетки CHO инкубировали в присутствии или в отсутствие лиганда FLT3 в течение 30 мин при 4°C (10 мкг/мл лиганда FLT3). После этого клетки не промывали, а непосредственно окрашивали связывающим FLT3 элементом (scFv). Связанный scFv детектировали моноклональным антителом мыши против FLAG M2 (1 мкг/мл; Sigma F1804), а затем конъюгированным с ФЭ антителом

против Fc-гамма IgG мыши (1:100; Jackson Immunoresearch # 115-116-071). В качестве отрицательного контроля клетки инкубировали с неспецифическим scFv вместо scFv против FLT3. Лиганд FLT3 и все антитела разводили в ФСБ с 2% ФТС.

Для оценки данных детектировали средний уровень флуоресценции при помощи FACS. Утрату более чем 25% сигнала в результате конкуренции с лигандом FLT3 считали значимым влиянием на связывание, что можно понимать как значимое стерическое взаимодействие с тем же доменом FLT3. Все связывающие элементы, результат для которых выше 75% порога (средний уровень [+лиганд]/средний уровень [без лиганда]×100≥75%) (что справедливо для FL-1 - FL-65), идентифицируют как нечувствительные к конкуренции с лигандом FLT3.

Взаимодействие лиганда FLT3 с его рецептором, согласно описанию в опубликованных источниках, происходит в области, соответствующей эпитопному кластеру 3. Соответственно, ожидалось, что на сигнал, соответствующий среднему уровню флуоресценции всех связывающих элементов, идентифицированных в ходе проведенного авторами изобретения скрининга как специфические для эпитопного кластера 3, а также связывающих элементов, идентифицированных как специфические для соседних кластеров 2 и 4, будет значимо влиять конкуренция с лигандом FLT3. В целом указанные ожидания оправдались. Неожиданным образом FL-53, FL-54, FL-61, F-62, FL-63 и FL-64, все из которых связываются с эпитопным кластером 3, все же демонстрировали сигнал, превышающий указанный порог.

Кроме того, с учетом взаимодействия лиганда FLT3 с областью эпитопного кластера 3, было также сделано предположение, что на связывающий элемент более отдаленного эпитопного кластера, такого как кластер 1 FLT3, не будет влиять конкуренция с лигандом FLT3. Однако значимое число связывающих элементов не удовлетворяло условию 75% порога. Связывающие элементы FL-1 -FL-53, FL-55 - FL-60 и FL-65 входили в группу связывающих элементов, не чувствительных к конкуренции с лигандом FLT3.

Таблица 5. Перечень последовательностей

SEQ ID NO:	Описание	Источник	Последовательность
1.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	GGGG
2.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	GGGGS
3.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	GGGGQ
4.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	PGGGGS
5.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	PGGDGS
6.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	SGGGGS
7.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	GGGSGGGGS
8.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	GGGSGGGGS
9.	Пептидный линкер	Искусственная последовательность	GGGSGGGSGGGGS
10.	Гекса-гистидин	Искусственная последовательность	HHHHHH
11.	CDR-L1 из F6A	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGYYPN
12.	CDR-L2 из F6A	Искусственная последовательность	GTKFLAP
13.	CDR-L3 из F6A	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
14.	CDR-H1 из F6A	Искусственная последовательность	IYAMN
15.	CDR-H2 из F6A	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKS
16.	CDR-H3 из F6A	Искусственная последовательность	HGNFGNSYVSFFAY
17.	VH из F6A	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSFFAYWGQGLVTVSS

18.	VL из F6A	Искусственная последовательность	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
19.	VH-VL из F6A	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSFFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSI.LGGKAAT.T LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
20.	CDR-L1 из H2C	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGYYPN
21.	CDR-L2 из H2C	Искусственная последовательность	GTKFLAP
22.	CDR-L3 из H2C	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
23.	CDR-H1 из H2C	Искусственная последовательность	KYAMN
24.	CDR-H2 из H2C	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKD
25.	CDR-H3 из H2C	Искусственная последовательность	HGNFGNSYISYWAY
26.	VH из H2C	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSS
27.	VL из H2C	Искусственная последовательность	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
28.	VH-VL из H2C	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
29.	CDR-L1 из H1E	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGYYPN
30.	CDR-L2 из H1E	Искусственная последовательность	GTKFLAP
31.	CDR-L3 из H1E	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
32.	CDR-H1 из H1E	Искусственная последовательность	SYAMN
33.	CDR-H2 из H1E	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKG
34.	CDR-H3 из H1E	Искусственная последовательность	HGNFGNSYLSFWAY
35.	VH из H1E	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY LSFWAYWGQGLVTVSS
36.	VL из H1E	Искусственная последовательность	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L

37.	VH-VL из H1E	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY LSFWAYWGQGLTIVTSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
38.	CDR-L1 из G4H	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGYYPN
39.	CDR-L2 из G4H	Искусственная последовательность	GTKFLAP
40.	CDR-L3 из G4H	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
41.	CDR-H1 из G4H	Искусственная последовательность	RYAMN
42.	CDR-H2 из G4H	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKG
43.	CDR-H3 из G4H	Искусственная последовательность	HGNFGNSYLSYFAY
44.	VH из G4H	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY LSYFAYWGQGLTIVTSS
45.	VL из G4H	Искусственная последовательность	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
46.	VH-VL из G4H	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY LSYFAYWGQGLTIVTSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
47.	CDR-L1 из A2J	Искусственная последовательность	RSSTGAVTSGYYPN
48.	CDR-L2 из A2J	Искусственная последовательность	ATDMRPS
49.	CDR-L3 из A2J	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
50.	CDR-H1 из A2J	Искусственная последовательность	VYAMN
51.	CDR-H2 из A2J	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKK
52.	CDR-H3 из A2J	Искусственная последовательность	HGNFGNSYLSWWAY
53.	VH из A2J	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY LSWWAYWGQGLTIVTSS
54.	VL из A2J	Искусственная последовательность	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
55.	VH-VL из A2J	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY LSWWAYWGQGLTIVTSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQ KPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
56.	CDR-L1 из E1L	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGYYPN

57.	CDR-L2 из E1L	Искусственная последовательность	GTKFLAP
58.	CDR-L3 из E1L	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
59.	CDR-H1 из E1L	Искусственная последовательность	KYAMN
60.	CDR-H2 из E1L	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKS
61.	CDR-H3 из E1L	Искусственная последовательность	HGNFGNSYTSYYAY
62.	VH из E1L	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY TSYYAYWQGT LVTVSS
63.	VL из E1L	Искусственная последовательность	QTVVTQEP SLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
64.	VH-VL из E1L	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY TSYYAYWQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQTVV TQEP SLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
65.	CDR-L1 из E2M	Искусственная последовательность	RSSTGAVTSGYYPN
66.	CDR-L2 из E2M	Искусственная последовательность	ATDMRPS
67.	CDR-L3 из E2M	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
68.	CDR-H1 из E2M	Искусственная последовательность	GYAMN
69.	CDR-H2 из E2M	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKE
70.	CDR-H3 из E2M	Искусственная последовательность	HRNFGNSYLSWFAY
71.	VH из E2M	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKERFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSY LSWFAYWQGT LVTVSS
72.	VL из E2M	Искусственная последовательность	QTVVTQEP SLTVSPGGT VTLTCRSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGK AALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
73.	VH-VL из E2M	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKERFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSY LSWFAYWQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQTVV TQEP SLTVSPGGT VTLTCRSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGK AALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
74.	CDR-L1 из F70	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGYYPN
75.	CDR-L2 из F70	Искусственная последовательность	GTKFLAP
76.	CDR-L3 из F70	Искусственная последовательность	ALWYSNRWV
77.	CDR-H1 из F70	Искусственная последовательность	VYAMN
78.	CDR-H2 из F70	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKK

79.	CDR-H3 из F70	Искусственная последовательность	HGNFGNSYISWAY
80.	VH из F70	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVMYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKRFRTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISWAYWGQGT LVTVSS
81.	VL из F70	Искусственная последовательность	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
82.	VH-VL из F70	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVMYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKRFRTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
83.	CDR-L1 из F12Q	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGNYPN
84.	CDR-L2 из F12Q	Искусственная последовательность	GTKFLAP
85.	CDR-L3 из F12Q	Искусственная последовательность	VLWYSNRWV
86.	CDR-H1 из F12Q	Искусственная последовательность	SYAMN
87.	CDR-H2 из F12Q	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKG
88.	CDR-H3 из F12Q	Искусственная последовательность	HGNFGNSYVSWWAY
89.	VH из F12Q	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVMYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWWAYWGQGT LVTVSS
90.	VL из F12Q	Искусственная последовательность	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
91.	VH-VL из F12Q	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVMYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
92.	CDR-L1 из I2C	Искусственная последовательность	GSSTGAVTSGNYPN
93.	CDR-L2 из I2C	Искусственная последовательность	GTKFLAP
94.	CDR-L3 из I2C	Искусственная последовательность	VLWYSNRWV
95.	CDR-H1 из I2C	Искусственная последовательность	KYAMN
96.	CDR-H2 из I2C	Искусственная последовательность	RIRSKYNNYATYYADSVKD
97.	CDR-H3 из I2C	Искусственная последовательность	HGNFGNSYISWAY
98.	VH из I2C	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVMYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISWAYWGQGT LVTVSS

99.	VL из I2C	Искусственная последовательность	QTVVTQEPSTLVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
100.	VH-VL из I2C	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQTVV TQEPSTLVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
101.	VH из F12q	Искусственная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY VSWWAYWQGTTLVTVSS
102.	VL из F12q	Искусственная последовательность	QTVVTQEPSTLVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
103.	F12q	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY VSWWAYWQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSSQTVV TQEPSTLVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
104.	HALB	Последовательность человека	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLOQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLLKYYLYEIA RHPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCNKYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFABEGKLV AASQAALGL
105.	HALB7	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLOQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLLKYYLYEIA RHPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCNKYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA GTFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKAT KEQLKAAMDDFAAFVEKCKADDKETCFABEGKLV AASQAALGL

106.	HALB098	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLLKLYEYIAR RHPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVKKNYAEAKD VFLGMFLYFYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKONCELF QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASQAALGL
107.	HALB114	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLLKLYEYIAR RHPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVKKNYAEAKD VFLGMFLYFYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKONCELF QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPHLV AASKAALGL
108.	HALB254	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLLKLYEYIAR RHPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVKKNYAEAKD VFLGMFLYFYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKONCELF QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASQAALGL

109.	HALB253	Искусственная последовательность	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQCCFF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKP LLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLI KQNCLEFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALDVEDEVVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKKADDKETCF AE EGP KLV AASQAALGL</p>
110.	HALB131	Искусственная последовательность	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQCCFF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKP LLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLI KQNCLEFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALDVEDEVVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKKADDKETCF AE EGP HLV AASQAALGL</p>
111.	HALB135	Искусственная последовательность	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQCCFF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCKP LLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLI KQNCLEFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALDVEDEVVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKKADDKETCF AE EGP HLV AASKAALGL</p>

112.	HALB133	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLI AFAQYLQOCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLEFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASKAALGL
113.	HALB234	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLI AFAQYLQOCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLEFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASKAALGL
114.	HALB C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLI AFAQYLQOCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLEFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASQAALGL

115.	HALB7 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPEPNECFLQHKDD NPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVDFEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA GTFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCF AE EGGKLV AASQAALGL
116.	HALB098 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPEPNECFLQHKDD NPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVDFEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCF AE EGGKLV AASQAALGL
117.	HALB114 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPEPNECFLQHKDD NPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLE CADDRADLAKYI CENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVDFEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCF AE EGGKLV AASKAALGL

118.	HALB254 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLIIFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLLKYYLIEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPPKAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALGVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFABEFGPKLV AASQAALGL
119.	HALB253 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLIIFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLLKYYLIEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPPKAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFABEFGPKLV AASQAALGL
120.	HALB131 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLIIFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLLKYYLIEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPPKAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFABEFGPHLV AASQAALGL

121.	HALB135 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLPRPVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKKHPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPHLV AASKAALGL
122.	HALB133 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLPRPVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKKHPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASKAALGL
123.	HALB234 C34S	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLPRPVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKKHPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASKAALGL

124.	HALB C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLIIFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIIAR RHPYFYAPPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPPKAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTF VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKCLV AASQAALGL
125.	HALB7 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLIIFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIIAR RHPYFYAPPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPPKAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTF VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA GTFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAAMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKCLV AASQAALGL
126.	HALB098 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLIIFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIIAR RHPYFYAPPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPPKAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTF VSDRVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGPKLV AASQAALGL

127.	HALB114 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLLQOAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLPRVLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECECEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKQOTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPHLV AASKAALGL
128.	HALB254 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLLQOAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLPRVLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECECEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALGVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKQOTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPCLV AASQAALGL
129.	HALB253 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLLQOAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDD NPNLPRVLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELREDEGKASSAQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECECEKPLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKQOTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPCLV AASQAALGL

130.	HALB131 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLEFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPHLV AASQAALGL
131.	HALB135 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLEFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPHLV AASKAALGL
132.	HALB133 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLEFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKC CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEGPKLV AASKAALGL

133.	HALB234 C34A	Искусственная последовательность	DAHKSEVAHRFKDLGEEENFKALVLIIFAQYLQQAPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP KLDELRFDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT'KVHTECCCHGDLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLECCCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLP'SLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETLEK CAAADPHECYAKVDFEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFE QLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCKHPKAEKMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVEDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQ'TALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGPKLV AASKAALGL
134.	Ab156	Искусственная последовательность	RDWDFDVFGGTPVGG
135.	Линейный FcRn- связывающий пептид	Искусственная последовательность	QRFV'TGHFGGLXPANG
136.	Линейный FcRn- связывающий пептид Y	Искусственная последовательность	QRFV'TGHFGGLYPANG
137.	Линейный FcRn- связывающий пептид H	Искусственная последовательность	QRFV'TGHFGGLHPANG
138.	Коровий FcRn- связывающий пептид H	Искусственная последовательность	TGHFGGLHP
139.	Циклический FcRn- связывающий пептид H	Искусственная последовательность	QRFCTGHFGGLHPCNG
140.	Кросс- антитело 1 HC		ASTKGFPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTS'GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYG STYRCVSVLTVLHQD'WLN'GKEYKCKVSNKALPAPIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYD'TTPVLDSDGSFF LYS'DLTVDKSRWQ'QGNV'FSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK
141.	Кросс- антитело 1 LC		GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVET'TTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRYS'QCVTHEGSTVEKTVAPTECSDK THTCP'PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGS'TYRCVSVLTVLHQD'WLN'GKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLT CLVKG'FYPSDIAVEWESNGQPENNYKT'TPPVLS'DG SFFLYSKLTVDKSRWQ'QGNV'FSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGK

142.	Кросс-антитело 2 HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSGGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
143.	Кросс-антитело 2 LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECSEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
144.	Гетеро-Fc, связывающий элемент Fc	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LKS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
145.	Гетеро-Fc, партнер Fc	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPV LDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
146.	Макситело 1 Fc к мишени	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCPEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
147.	Макситело 1 Fc к CD3	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCPEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTP PVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
148.	Макситело 2 Fc к мишени	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
149.	Макситело 2 Fc к CD3	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTP PVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK

150.	Моно-Fc		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SK AKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG K
151.	FL_1	VH CDR1	NARMGVS
152.	FL_1	VH CDR2	HIFSNAEKSYRTSLKS
153.	FL_1	VH CDR3	IPGYGGNGDYHYYGMDV
154.	FL_1	VL CDR1	RASQGIRNDLG
155.	FL_1	VL CDR2	ASSTLQS
156.	FL_1	VL CDR3	LQHNNFPWT
157.	FL_1	VH	QVTLKESGPVLVKPTELTTLTCTVSGFSLINARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARI PGYGGNGD YHYYGMDVWGGQGTTVTVSS
158.	FL_1	VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITICRASQGIRNDLGWY QQKPKAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNNFPWTFGQGTKVEIK
159.	FL_1	scFv	QVTLKESGPVLVKPTELTTLTCTVSGFSLINARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARI PGYGGNGD YHYYGMDVWGGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASLGDRVITICRASQGIRNDLGWYQQ KPKAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPEDFATYYCLOHNNFPWTFGQGTKVEIK
160.	FL_1	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTELTTLTCTVSGFSLINARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARI PGYGGNGD YHYYGMDVWGGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASLGDRVITICRASQGIRNDLGWYQQ KPKAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPEDFATYYCLOHNNFPWTFGQGTKVEIKSGG GGSEVQLVSEGGGLVQPGGSLKLSAASGTFFNKYA MNVVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSNTAYLQMNKTEEDTAVYCVRHGNFG NSYISYWAWGQGTFLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQ TVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNW VQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
161.	FL_2	VH CDR1	NARMGVS
162.	FL_2	VH CDR2	HIFSNDKTYSTSLKS
163.	FL_2	VH CDR3	IPYYSGSHNYGMDV
164.	FL_2	VL CDR1	RASQDIRNDFG
165.	FL_2	VL CDR2	AASTLQS
166.	FL_2	VL CDR3	LQYNTYPWT
167.	FL_2	VH	QVTLKESGPVLVKPTELTTLTCTVSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDKTYSTSLKSRLTIS RDTSKGQVVLMTKMDPVDATYYCARI PYYGSGSH NYGMDVWGGQGTTVTVSS
168.	FL_2	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVITICRASQDIRNDFGWY QQKPKAPQRLLYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOYNTYPWTFGQGTKVEIK
169.	FL_2	scFv	QVTLKESGPVLVKPTELTTLTCTVSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDKTYSTSLKSRLTIS RDTSKGQVVLMTKMDPVDATYYCARI PYYGSGSH NYGMDVWGGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDVITICRASQDIRNDFGWYQQKPK GKAPQRLLYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLOYNTYPWTFGQGTKVEIK

170.	FL_2	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKTYSTSLKSRLTIS RDTSKGQVVLMTMKMDPVDATYYCARIYYGSGSH NYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDFGWYQQK GKAPQRLLYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLOQNTYPTWTFGQGTKVEIKSGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS YISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTV VTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
171.	FL_3	VH CDR1	NARMAVS
172.	FL_3	VH CDR2	HIFSNGEKSYSTSLKS
173.	FL_3	VH CDR3	IVGYSDWLLPFDH
174.	FL_3	VL CDR1	RASQINRFLN
175.	FL_3	VL CDR2	AASSLQS
176.	FL_3	VL CDR3	LQHNSYPWT
177.	FL_3	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLNARMAV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNGEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKTQVVLMTNTDPVDATYFCARIVGYSDWLL PFDHWGQGIMVTVSS
178.	FL_3	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQINRFLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPWTFGQGTKVDIK
179.	FL_3	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLNARMAV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNGEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKTQVVLMTNTDPVDATYFCARIVGYSDWLL PFDHWGQGIMVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCRASQINRFLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPWTFGQGTKVDIK
180.	FL_3	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLNARMAV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNGEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKTQVVLMTNTDPVDATYFCARIVGYSDWLL PFDHWGQGIMVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCRASQINRFLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPWTFGQGTKVDIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTIS ISRDDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS YISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVT VTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
181.	FL_4	VH CDR1	NAKMGVS
182.	FL_4	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
183.	FL_4	VH CDR3	IVGYSGWYGYFDY
184.	FL_4	VL CDR1	RASQDIRDDL
185.	FL_4	VL CDR2	GASTLQS
186.	FL_4	VL CDR3	LQHNSYPLT
187.	FL_4	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNAKMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATYYCARIYGYSGWY GYFDYWGQGLVTVSS
188.	FL_4	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDL GWYQQKPGNAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK

189.	FL_4	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTCTLSGFSLNNAKMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRDDLWYQQKPG NAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
190.	FL_4	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTCTLSGFSLNNAKMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRDDLWYQQKPG NAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSTVTV TQEPSTLTVSPGGTTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
191.	FL_5	VH CDR1	NARMGVS
192.	FL_5	VH CDR2	HIFWNDEKSYSTSLKS
193.	FL_5	VH CDR3	IPYYSGSYNYGMDV
194.	FL_5	VL CDR1	RASQGIKNDLQ
195.	FL_5	VL CDR2	AASSLQS
196.	FL_5	VL CDR3	LQHNTYPLT
197.	FL_5	VH	QVTLKESGPMLVKPTETLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPIYYSGSY NYCMDVWCQCTTVTVSS
198.	FL_5	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIKNDLWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGGGTKVDIK
199.	FL_5	scFv	QVTLKESGPMLVKPTETLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPIYYSGSY NYGMDVWGQCTTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIKNDLWYQQK GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLOPEDFATYYCLOHNTYPLTFGGGTKVDIK
200.	FL_5	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPMLVKPTETLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPIYYSGSY NYGMDVWGQCTTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIKNDLWYQQK GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLOPEDFATYYCLOHNTYPLTFGGGTKVDIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS YISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSTVTV VTQEPSTLTVSPGGTTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
201.	FL_6	VH CDR1	NARMAVS
202.	FL_6	VH CDR2	HIFSNDEKSYSPSLKS
203.	FL_6	VH CDR3	IVGYGTGWYGFDDY
204.	FL_6	VL CDR1	RASQGIKNDLQ
205.	FL_6	VL CDR2	AASVLSQ
206.	FL_6	VL CDR3	LQHNSYPLT

207.	FL_6	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKLEWLAHIFSNDEKSYSPSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSS
208.	FL_6	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWF QQKPKGKAPKRLIYAASVLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
209.	FL_6	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKLEWLAHIFSNDEKSYSPSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWFQQKPG KAPKRLIYAASVLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
210.	FL_6	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKLEWLAHIFSNDEKSYSPSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWFQQKPG KAPKRLIYAASVLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQFEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211.	FL_7	VH CDR1	NARMGVS
212.	FL_7	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKN
213.	FL_7	VH CDR3	IVGYGTGWFGYFDY
214.	FL_7	VL CDR1	RASQDIRTDLA
215.	FL_7	VL CDR2	AASSLQS
216.	FL_7	VL CDR3	LQHNRYPLT
217.	FL_7	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVPVDTATYYCARIVGYGTGWF GYFDYWGGTQVTVSS
218.	FL_7	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRTDLAWY QQKPKGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
219.	FL_7	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVPVDTATYYCARIVGYGTGWF GYFDYWGGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRTDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
220.	FL_7	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVPVDTATYYCARIVGYGTGWF GYFDYWGGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRTDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQFEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
221.	FL_8	VH CDR1	YARMGVS

222.	FL_8	VH CDR2	QIFSNDEKSYSTSLKS
223.	FL_8	VH CDR3	IVGYGTGWYGFDDY
224.	FL_8	VL CDR1	RASQGIRNDLG
225.	FL_8	VL CDR2	AASSLQS
226.	FL_8	VL CDR3	LQHNSYPLT
227.	FL_8	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLSYARMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSNSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLLVTVSS
228.	FL_8	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVDIK
229.	FL_8	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLSYARMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSNSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVDIK
230.	FL_8	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLSYARMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSNSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVDIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQGLLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSGTAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKALTL LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
231.	FL_9	VH CDR1	NARMGV
232.	FL_9	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
233.	FL_9	VH CDR3	IPGYGGNFYHYHYGMDV
234.	FL_9	VL CDR1	RASQGIRNDLA
235.	FL_9	VL CDR2	AASTVQS
236.	FL_9	VL CDR3	LQHNSFPWT
237.	FL_9	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDTATYYCARIPGYGGNFY YHYHYGMDVWGQGTTVTVSS
238.	FL_9	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWY QQKPGKAPKRLIYAASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFA LTISSLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTVDIK
239.	FL_9	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDTATYYCARIPGYGGNFY YHYHYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWYQQ KPGKAPKRLIYAASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFALT ISSLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTVDIK

240.	FL_9	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMPVDATATYICARIPGYGNFY YHYGMDVWVGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKRDNLAWYQQ KPGKAPKRLIYAASVQSGVPSRFSGSGSSTEFALT ISSLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTKVDIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNVWRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGSSQ TVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLQSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
241.	FL_10	VH CDR1	NARMGVS
242.	FL_10	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
243.	FL_10	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
244.	FL_10	VL CDR1	RASQDIRDDLQ
245.	FL_10	VL CDR2	GASTLQS
246.	FL_10	VL CDR3	LQHNSYPLT
247.	FL_10	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSS
248.	FL_10	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDLQWY QQKPGKAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSSTEF LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
249.	FL_10	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDLQWYQQKPG NAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSSTEF LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIK
250.	FL_10	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDLQWYQQKPG NAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSSTEF LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVDIKSGGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGSSQTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
251.	FL_11	VH CDR1	NAKMGVS
252.	FL_11	VH CDR2	QIFSNGEKSYSTSLKS
253.	FL_11	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
254.	FL_11	VL CDR1	RASQGIKRDNLQ
255.	FL_11	VL CDR2	GASTLQS
256.	FL_11	VL CDR3	LQHNSYPLT
257.	FL_11	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMPVDATATYICARIPGYGNFY YHYGMDVWVGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKRDNLAWYQQ KPGKAPKRLIYAASVQSGVPSRFSGSGSSTEFALT ISSLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTKVDIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNVWRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGSSQ TVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLQSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
258.	FL_11	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKRDNLQWY QQKPGKAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSSTEF LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK

259.	FL_11	scFv	QVTLKESGPVLVKPTEITLTLTCTLSGFSLNNAKMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNGEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATATYYCSRIVGYGSGWY GYFDYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQKPG KAPKRLIYGASTLQSGVPSRFRSGSGSGETFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
260.	FL_11	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTEITLTLTCTLSGFSLNNAKMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNGEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATATYYCSRIVGYGSGWY GYFDYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQKPG KAPKRLIYGASTLQSGVPSRFRSGSGSGETFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDTVV TQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
261.	FL_12	VH CDR1	NARMGVS
262.	FL_12	VH CDR2	NI FSNDEKSYSTSLKS
263.	FL_12	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
264.	FL_12	VL CDR1	RASQGI RNDLG
265.	FL_12	VL CDR2	AASSLQS
266.	FL_12	VL CDR3	LQHNSYPLT
267.	FL_12	VH	QVTLKESGPALVKPTEITLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLANI FSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWQGTTLVTVSS
268.	FL_12	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWY QKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGETFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
269.	FL_12	scFv	QVTLKESGPALVKPTEITLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLANI FSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQKPG KAPQRLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGETFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
270.	FL_12	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTEITLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLANI FSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQKPG KAPQRLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGETFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDTVV TQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
271.	FL_13	VH CDR1	NARMGVS
272.	FL_13	VH CDR2	HI FSNDEKSYSTSLKN
273.	FL_13	VH CDR3	IVGYGSGWYGFYDY
274.	FL_13	VL CDR1	RASQGI RNDLG
275.	FL_13	VL CDR2	AASTLQS
276.	FL_13	VL CDR3	LQHNSYPLT

277.	FL_13	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDVDTATYYCARIVGYGSGWY GFFDYWGQGLVTVSS
278.	FL_13	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLGWY QQKPKKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
279.	FL_13	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDVDTATYYCARIVGYGSGWY GFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLGWYQQKPKG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
280.	FL_13	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDVDTATYYCARIVGYGSGWY GFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLGWYQQKPKG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTTLTVL
281.	FL_14	VH CDR1	NARMAVS
282.	FL_14	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
283.	FL_14	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
284.	FL_14	VL CDR1	RASQDIRNDLG
285.	FL_14	VL CDR2	AASTLQS
286.	FL_14	VL CDR3	LQHNSYPLT
287.	FL_14	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDVDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSS
288.	FL_14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDI RNDLGWY QQKPKKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
289.	FL_14	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDVDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQDI RNDLGWYQQKPKG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
290.	FL_14	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDVDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQDI RNDLGWYQQKPKG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTTLTVL
291.	FL_15	VH CDR1	NARMAVS

292.	FL_15	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
293.	FL_15	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
294.	FL_15	VL CDR1	RASQDIGNDLG
295.	FL_15	VL CDR2	AASSLQS
296.	FL_15	VL CDR3	LQHNSYPLT
297.	FL_15	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSS
298.	FL_15	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
299.	FL_15	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
300.	FL_15	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
301.	FL_16	VH CDR1	NARMAVS
302.	FL_16	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
303.	FL_16	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
304.	FL_16	VL CDR1	RASQDIRYDLA
305.	FL_16	VL CDR2	AASSLQS
306.	FL_16	VL CDR3	LQHNIFYPLT
307.	FL_16	VH	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMAV SWIRQPPGKTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSS
308.	FL_16	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQDIRYDLAWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNFYPLTFGGGTKVEIK
309.	FL_16	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMAV SWIRQPPGKTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSVSASVGDRTITCRASQDIRYDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNFYPLTFGGGTKVEIK

310.	FL_16	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMAV SWIRQPPGKLTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMPVDTATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSVSASVGDVRTITCRASQDIRYDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNFYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCCGSSGTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
311.	FL_17	VH CDR1	NARMGVS
312.	FL_17	VH CDR2	NI FSNDEKSYSTSLKS
313.	FL_17	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
314.	FL_17	VL CDR1	RASQDIRNDLG
315.	FL_17	VL CDR2	ATSIRQS
316.	FL_17	VL CDR3	LQHNSFPLT
317.	FL_17	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLANIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNVPVDTGTYICARIVGYGSGWY GYFDYWGGTLVTVSS
318.	FL_17	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYATSI RQSGVPSRFTGSGSGTEFT LTISGLQPEDFATYFCLQHNSFPLTFGGGKVEIK
319.	FL_17	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLANIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNVPVDTGTYICARIVGYGSGWY GYFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYATSI RQSGVPSRFTGSGSGTEFTLTISG LQPEDFATYFCLQHNSFPLTFGGGKVEIK
320.	FL_17	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLANIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNVPVDTGTYICARIVGYGSGWY GYFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYATSI RQSGVPSRFTGSGSGTEFTLTISG LQPEDFATYFCLQHNSFPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCCGSSGTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
321.	FL_18	VH CDR1	NARMGVS
322.	FL_18	VH CDR2	HIFSNDEKSFSTSLKN
323.	FL_18	VH CDR3	MVGYGSGWYAYFDY
324.	FL_18	VL CDR1	RASQISSYLN
325.	FL_18	VL CDR2	AASSLQS
326.	FL_18	VL CDR3	LQHNSYPLT
327.	FL_18	VH	QVTLKESGPVLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSFSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLMTNMPVDTATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGGTQTVVSS
328.	FL_18	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIK

329.	FL_18	scFv	QVTLKESGPNLVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSFSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIK
330.	FL_18	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPNLVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSFSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDTVV TQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTRFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGKTLTVL
331.	FL_19	VH CDR1	YARMGV
332.	FL_19	VH CDR2	QIFSNDEKSYSTSLKS
333.	FL_19	VH CDR3	IVGYGTGWYGYFDY
334.	FL_19	VL CDR1	RASQDIGDDL
335.	FL_19	VL CDR2	AASTLQS
336.	FL_19	VL CDR3	LQHNSYPLT
337.	FL_19	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSYARMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNDEKSYSTSLKSRRLTIS KDTSKSQVVLMTMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GYFDYWGQGTQVTVSS
338.	FL_19	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGDDLWY QKPGKAPKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIK
339.	FL_19	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSYARMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNDEKSYSTSLKSRRLTIS KDTSKSQVVLMTMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GYFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGDDLWYQKPG KAPKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIK
340.	FL_19	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSYARMGV SWIRQPPGKALEWLAQIFSNDEKSYSTSLKSRRLTIS KDTSKSQVVLMTMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GYFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGDDLWYQKPG KAPKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDTVV TQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTRFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGKTLTVL
341.	FL_20	VH CDR1	NARMAVS
342.	FL_20	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
343.	FL_20	VH CDR3	IVGYGTGWYGYFDY
344.	FL_20	VL CDR1	RASQGIRNDLA
345.	FL_20	VL CDR2	AASSLQS
346.	FL_20	VL CDR3	LQHNSYPLT

347.	FL_20	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSS
348.	FL_20	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGI RNDLAWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
349.	FL_20	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITTCRASQGI RNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
350.	FL_20	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKTLLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITTCRASQGI RNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
351.	FL_21	VH CDR1	NARMGVS
352.	FL_21	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
353.	FL_21	VH CDR3	IPGYGGNFYHYHYGMDV
354.	FL_21	VL CDR1	RTSRCIRNDLC
355.	FL_21	VL CDR2	AASTLQS
356.	FL_21	VL CDR3	LQHNNFPWT
357.	FL_21	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPGYGGNFY YHYGMDVWGQGTTVTVSS
358.	FL_21	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSRGIRNDLGWY QQIPGRAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNNFPWTFGQGTKEIK
359.	FL_21	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPGYGGNFY YHYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSRGIRNDLGWYQQ IPGRAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPEDFATYYCLOHNNFPWTFGQGTKEIK
360.	FL_21	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPGYGGNFY YHYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVCDRTITCRTSRCIRNDLCWYQQ IPGRAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPEDFATYYCLOHNNFPWTFGQGTKEIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQ TVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
361.	FL_22	VH CDR1	NARMGVS

362.	FL 22	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
363.	FL 22	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
364.	FL 22	VL CDR1	RASQGISNYLA
365.	FL 22	VL CDR2	AASTLQS
366.	FL 22	VL CDR3	LQHNTYPWT
367.	FL 22	VH	QVTLKESGPVLVKPTELTLLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGGQTMVTVSS
368.	FL 22	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNTYPWTFGQGTKVEIK
369.	FL 22	scFv	QVTLKESGPVLVKPTELTLLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGGQTMVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLAWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNTYPWTFGQGTKVEIK
370.	FL 22	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTELTLLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGGQTMVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLAWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNTYPWTFGQGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
371.	FL 23	VH CDR1	NARMGVS
372.	FL 23	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
373.	FL 23	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
374.	FL 23	VL CDR1	RASQDIGYDLG
375.	FL 23	VL CDR2	AASTLQS
376.	FL 23	VL CDR3	LQHNSFPWT
377.	FL 23	VH	QVTLKESGPALVKPTELTLLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGGQTMVTVSS
378.	FL 23	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGYDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LISSLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTKVEIK
379.	FL 23	scFv	QVTLKESGPALVKPTELTLLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGGQTMVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGYDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTKVEIK

380.	FL_23	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIGYDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLISS LQPEDFATYYCLQHNSFPWTFGQGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
381.	FL_24	VH CDR1	NVRMGVS
382.	FL_24	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
383.	FL_24	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
384.	FL_24	VL CDR1	RASQDIRDDL
385.	FL_24	VL CDR2	AASTLQS
386.	FL_24	VL CDR3	LQHHSYPWT
387.	FL_24	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLILTNMDPVDATATYFCARMEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSS
388.	FL_24	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRDDLWVY QQKPGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHHSYPWTFGQGTKVEIK
389.	FL_24	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLILTNMDPVDATATYFCARMEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRDDLWVYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLISS LQPEDFATYYCLQHHSYPWTFGQGTKVEIK
390.	FL_24	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLILTNMDPVDATATYFCARMEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRDDLWVYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLISS LQPEDFATYYCLQHHSYPWTFGQGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
391.	FL_25	VH CDR1	NARMGVS
392.	FL_25	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
393.	FL_25	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
394.	FL_25	VL CDR1	RASQDIRDDL
395.	FL_25	VL CDR2	AASTLQS
396.	FL_25	VL CDR3	LQHNSFPFT
397.	FL_25	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSS
398.	FL_25	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRDDLWVY QQKPGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNSFPWTFGQGTKVEIK

399.	FL_25	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRDDLWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFTGGGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSFFFTFGGGTKVEIK
400.	FL_25	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRDDLWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFTGGGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSFFFTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSTV TQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVL
401.	FL_26	VH CDR1	NARMGVS
402.	FL_26	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
403.	FL_26	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
404.	FL_26	VL CDR1	RASQGI RNDLV
405.	FL_26	VL CDR2	GTSTLQS
406.	FL_26	VL CDR3	LQHNSYPLT
407.	FL_26	VH	QVTLKESGPVVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSS
408.	FL_26	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLVWY QQKPGKAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIK
409.	FL_26	scFv	QVTLKESGPVVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIK
410.	FL_26	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSTV TQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVL
411.	FL_27	VH CDR1	NARMGVS
412.	FL_27	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
413.	FL_27	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
414.	FL_27	VL CDR1	RTSQGI RNDLV
415.	FL_27	VL CDR2	AASTLQS
416.	FL_27	VL CDR3	LQHYSYPLT

417.	FL_27	VH	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS
418.	FL_27	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLVWY QQKPKKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYFCLQHYSYPLTFGGGKVEIK
419.	FL_27	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLVWYQQKPKG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL LQPEDFATYFCLQHYSYPLTFGGGKVEIK
420.	FL_27	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLVWYQQKPKG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL LQPEDFATYFCLQHYSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
421.	FL_28	VH CDR1	NARMGVS
422.	FL_28	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
423.	FL_28	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
424.	FL_28	VL CDR1	RASQGCDDLC
425.	FL_28	VL CDR2	ATSVLQS
426.	FL_28	VL CDR3	LQHNSYPLT
427.	FL_28	VH	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS
428.	FL_28	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI GDDL GWY QQIPGKAPKRLIYATSVLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYFCLQHNSYPLTFGGGKVEIK
429.	FL_28	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI GDDL GWYQQIPG KAPKRLIYATSVLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL LQPEDFATYFCLQHNSYPLTFGGGKVEIK
430.	FL_28	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI GDDL GWYQQIPG KAPKRLIYATSVLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL LQPEDFATYFCLQHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTVV TQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
431.	FL_29	VH CDR1	NARMGVS

432.	FL_29	VH CDR2	HI FSNDEKSYRTSLKS
433.	FL_29	VH CDR3	IVGYGSGWYAYFDY
434.	FL_29	VL CDR1	RASQGI RNDLG
435.	FL_29	VL CDR2	AASSLQS
436.	FL_29	VL CDR3	LQHNSYPLT
437.	FL_29	VH	QVTLKESG PALVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHI FSNDEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVLTMTNMDPVDATYYCARI VGYGSGWY AYFDYWGGTLVTVSS
438.	FL_29	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWY QQKFGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
439.	FL_29	scFv	QVTLKESG PALVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHI FSNDEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVLTMTNMDPVDATYYCARI VGYGSGWY AYFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
440.	FL_29	Биспецифическая молекула	QVTLKESG PALVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHI FSNDEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVLTMTNMDPVDATYYCARI VGYGSGWY AYFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSGTQVTV TQEFSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCYLVWYSNRWVFGGKTLTVL
441.	FL_30	VH CDR1	NARMGVS
442.	FL_30	VH CDR2	LIYWDDKRYSPSLKS
443.	FL_30	VH CDR3	MVGYGSGWYAYFDY
444.	FL_30	VL CDR1	RASQGI RNDLG
445.	FL_30	VL CDR2	AASSLQS
446.	FL_30	VL CDR3	LQHNSYPLT
447.	FL_30	VH	QVTLKESG PVLVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLALI YWDDKRYSPSLKSRLTIT KDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGGTLVTVSS
448.	FL_30	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWY QQKFGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK
449.	FL_30	scFv	QVTLKESG PVLVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLALI YWDDKRYSPSLKSRLTIT KDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKVEIK

450.	FL_30	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLALIWNDKRYSPSLKSLRTIT KDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
451.	FL_31	VH CDR1	NARMGV
452.	FL_31	VH CDR2	HI FSNDEKSYSTSLKS
453.	FL_31	VH CDR3	IVGYGTGWYGFY
454.	FL_31	VL CDR1	RTSQGIRNDLG
455.	FL_31	VL CDR2	AASSLQS
456.	FL_31	VL CDR3	LQHNSYPLT
457.	FL_31	VH	QVTLKESGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSLRTIS KDTSKSQVLTMTDMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLVTVSS
458.	FL_31	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIK
459.	FL_31	scFv	QVTLKESGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSLRTIS KDTSKSQVLTMTDMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLGWYQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIK
460.	FL_31	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSLRTIS KDTSKSQVLTMTDMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLGWYQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
461.	FL_32	VH CDR1	NARMGV
462.	FL_32	VH CDR2	HI FSNDEKSYSTSLKS
463.	FL_32	VH CDR3	IVGYGSGWYGFY
464.	FL_32	VL CDR1	RASQGIRNDLV
465.	FL_32	VL CDR2	AASTLQS
466.	FL_32	VL CDR3	LQHSYPLT
467.	FL_32	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSLRTIS KDTSKGQVLTMTNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGGTTLVTVSS
468.	FL_32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLVWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFI LTISLQPEDFATYFCLQHSYPLTFGGGKLEIK

469.	FL_32	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLTMNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFLTIS LQPEDFATYFCLQHYSYPLTFGGGTKLEIK
470.	FL_32	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLTMNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFLTIS LQPEDFATYFCLQHYSYPLTFGGGTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDSSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGFNFSY ISYWAYWGQGLVTVVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTVLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFCGCTKLTVL
471.	FL_33	VH CDR1	NARMGVS
472.	FL_33	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
473.	FL_33	VH CDR3	IVGYGSGWYGYFDY
474.	FL_33	VL CDR1	RASQIGDDLQ
475.	FL_33	VL CDR2	ATSVLQS
476.	FL_33	VL CDR3	LQHNSYPLT
477.	FL_33	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLCTVSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLTMNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY CYFDYWCQGLVTVVSS
478.	FL_33	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIGDDLQWY QQIPGKAPKRLIYATSVLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYFCLQHNSYPLTFGGGTKLEIK
479.	FL_33	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLCTVSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLTMNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQIGDDLQWYQQIPG KAPKRLIYATSVLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYFCLQHNSYPLTFGGGTKLEIK
480.	FL_33	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLCTVSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKGQVVLTMNMDPVDATYYCARIVGYGSGWY GYFDYWGQGLVTVVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQIGDDLQWYQQIPG KAPKRLIYATSVLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYFCLQHNSYPLTFGGGTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDSSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGFNFSY ISYWAYWGQGLVTVVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTVLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFCGCTKLTVL
481.	FL_34	VH CDR1	NARMGVS
482.	FL_34	VH CDR2	HIFWDEKSYSTSLKS
483.	FL_34	VH CDR3	IPYYGSGSYNYGMDV
484.	FL_34	VL CDR1	RASQIRNDLG
485.	FL_34	VL CDR2	AASSLQS
486.	FL_34	VL CDR3	LQHNSYPLT

487.	FL_34	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSSKQVVLMTNMDPVDATATYYCARIPYYGSGSY NYGMDVWGQTTVTVSS
488.	FL_34	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWY QQKPKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKLEIK
489.	FL_34	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSSKQVVLMTNMDPVDATATYYCARIPYYGSGSY NYGMDVWGQTTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPK GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKLEIK
490.	FL_31	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSSKQVVLMTNMDPVDATATYYCARIPYYGSGSY NYGMDVWGQTTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPK GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGNFGNS ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
491.	FL_35	VH CDR1	NARMGVS
492.	FL_35	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKN
493.	FL_35	VH CDR3	IVGYGTGWYGFDDY
494.	FL_35	VL CDR1	RASQDIRDDLVL
495.	FL_35	VL CDR2	GTSTLQS
496.	FL_35	VL CDR3	LQHHSYPLT
497.	FL_35	VH	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRRTIS KDSSKTQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGTQVTVSS
498.	FL_35	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDI RDDLWVY QQKPKAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHHSYPLTFGGGTKLEIK
499.	FL_35	scFv	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRRTIS KDSSKTQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIOMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDI RDDLWVYQQKPK KAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHHSYPLTFGGGTKLEIK
500.	FL_35	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTVSGFSLNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRRTIS KDSSKTQVVLMTNMDPVDATATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIOMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDI RDDLWVYQQKPK KAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHHSYPLTFGGGTKLEIKSGGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
501.	FL_36	VH CDR1	YARMGVS

502.	FL_36	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
503.	FL_36	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
504.	FL_36	VL CDR1	RASQDIRNDLA
505.	FL_36	VL CDR2	AASSLQS
506.	FL_36	VL CDR3	LQHNSYPLT
507.	FL_36	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVSS
508.	FL_36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLAWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKLEIK
509.	FL_36	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKLEIK
510.	FL_36	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNRYAMNW VRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTIVV TQPEPSTVSPGGTIVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTIVL
511.	FL_37	VH CDR1	NIKMGVS
512.	FL_37	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
513.	FL_37	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
514.	FL_37	VL CDR1	RASQDISNYLA
515.	FL_37	VL CDR2	AASSLQS
516.	FL_37	VL CDR3	LQHNSFPLT
517.	FL_37	VH	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNIMKMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVSS
518.	FL_37	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSFPLTFGGGKLEIK
519.	FL_37	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNIMKMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSFPLTFGGGKLEIK

520.	FL_37	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNIKMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMP EYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSFPLTFGGGKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
521.	FL_38	VH CDR1	NARMGVS
522.	FL_38	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
523.	FL_38	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
524.	FL_38	VL CDR1	RASQGIRNDLG
525.	FL_38	VL CDR2	AASSLQS
526.	FL_38	VL CDR3	LQHNSYPLT
527.	FL_38	VH	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMP EYSSGWS GAFDIWGQGLTVTVSS
528.	FL_38	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDEATYYCLOHNSYPLTFGGGKLEIK
529.	FL_38	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMP EYSSGWS GAFDIWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKLEIK
530.	FL_38	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATYFCARMP EYSSGWS GAFDIWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGGGKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
531.	FL_39	VH CDR1	NARMGVS
532.	FL_39	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKN
533.	FL_39	VH CDR3	IVGYSGWYGFDDY
534.	FL_39	VL CDR1	RASQGIRNDLG
535.	FL_39	VL CDR2	AASTLQS
536.	FL_39	VL CDR3	LQHNSYPLT
537.	FL_39	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSTQVVLTMNVDPVDATYYCARI VGYSGWY GFFDYWGQGLTVTVSS
538.	FL_39	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDEATYYCLOHNSYPLTFGGGKVEIK

539.	FL_39	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDVDTATYYCARIVGYSGWY GFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSSTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
540.	FL_39	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDVDTATYYCARIVGYSGWY GFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSSTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541.	FL_40	VH CDR1	NARMGVS
542.	FL_40	VH CDR2	NI FSNDEKSYSTSLKS
543.	FL_40	VH CDR3	IVGYSGWYGYFDY
544.	FL_40	VL CDR1	RASQDIRNDLG
545.	FL_40	VL CDR2	ATSIRQS
546.	FL_40	VL CDR3	LQHNSFPLT
547.	FL_40	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLANIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNVPVDTGTYYCARIVGYSGWY CYFDYWCQGLVTVSS
548.	FL_40	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYATSI RQSGVPSRFTGSGSSTEFT LTI SGLQPEDFATYFCLQHNSFPLTFGCGTKVEIK
549.	FL_40	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLANIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNVPVDTGTYYCARIVGYSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYATSI RQSGVPSRFTGSGSSTEFTLTISG LQPEDFATYFCLQHNSFPLTFGCGTKVEIK
550.	FL_40	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLANIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KGTSKSQVVLMTNVPVDTGTYYCARIVGYSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYATSI RQSGVPSRFTGSGSSTEFTLTISG LQPEDFATYFCLQHNSFPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
551.	FL_41	VH CDR1	NARMGVS
552.	FL_41	VH CDR2	HIFSNDEKSFSTSLKN
553.	FL_41	VH CDR3	MVGYSGWYAYFDY
554.	FL_41	VL CDR1	RASQSISSYLN
555.	FL_41	VL CDR2	AASSLQS
556.	FL_41	VL CDR3	LQHNSYPLT

557.	FL_41	VH	QVTLKESGPVLVKPTQTTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSFSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGTQVTVSS
558.	FL_41	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLWY QQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIK
559.	FL_41	scFv	QVTLKESGPVLVKPTQTTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSFSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIK
560.	FL_41	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTQTTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSFSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVV TQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSGTAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
561.	FL_42	VH CDR1	NARMAVS
562.	FL_42	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
563.	FL_42	VH CDR3	IVGYGTGWYGFDDY
564.	FL_42	VL CDR1	RASQGI RNDLA
565.	FL_42	VL CDR2	AASSLQS
566.	FL_42	VL CDR3	LQHNSYPLT
567.	FL_42	VH	QVTLKESGPALVKPTETTLTCTLSGFSLNARMAV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILLVTVSS
568.	FL_42	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLAWY QQKPKGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIK
569.	FL_42	scFv	QVTLKESGPALVKPTETTLTCTLSGFSLNARMAV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIK
570.	FL_42	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTETTLTCTLSGFSLNARMAV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVV TQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSGTAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
571.	FL_43	VH CDR1	NARMGVS

572.	FL 43	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
573.	FL 43	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
574.	FL 43	VL CDR1	RASQGI RNDLV
575.	FL 43	VL CDR2	GTSTLQS
576.	FL 43	VL CDR3	LQHNSYPLT
577.	FL_43	VH	QVTLKESGPNLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS
570.	FL_43	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLVWY QQKPGKAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYCYLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
579.	FL_43	scFv	QVTLKESGPNLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYCYLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
580.	FL_43	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPNLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYCYLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARIISKYNNATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGGGGGQTVV TQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCYLWYSNRWVFGGGTKLTVL
581.	FL 44	VH CDR1	NARMGVS
582.	FL 44	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
583.	FL 44	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
584.	FL 44	VL CDR1	RTSQGI RNDLV
585.	FL 44	VL CDR2	AASTLQS
586.	FL 44	VL CDR3	LQHYSYPLT
587.	FL_44	VH	QVTLKESGPNLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS
588.	FL_44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQGI RNDLVWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYCYLQHYSYPLTFGCGTKVEIK
589.	FL_44	scFv	QVTLKESGPNLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRTSQGI RNDLVWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYCYLQHYSYPLTFGCGTKVEIK

590.	FL_44	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRTSQGIRNDLVWYQQKPG KAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYFCLQHYSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
591.	FL_45	VH CDR1	NARMGVS
592.	FL_45	VH CDR2	HI FSNDEKSYRTSLKS
593.	FL_45	VH CDR3	IVGYSGGWYAFDY
594.	FL_45	VL CDR1	RASQGIRNDLG
595.	FL_45	VL CDR2	AASSLQS
596.	FL_45	VL CDR3	LQHNSYPLT
597.	FL_45	VH	QVTLKESGPALVKPTQTTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMDPVDATATYICARIVGYGSGWY AYFDYWGQGTTLTVSS
598.	FL_45	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
599.	FL_45	scFv	QVTLKESGPALVKPTQTTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMDPVDATATYICARIVGYGSGWY AYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
600.	FL_45	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTQTTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYRTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMNMDPVDATATYICARIVGYGSGWY AYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
601.	FL_46	VH CDR1	NARMGVS
602.	FL_46	VH CDR2	LIYWDDKRYSPSLKS
603.	FL_46	VH CDR3	MVGYSGWYAFDY
604.	FL_46	VL CDR1	RASQGIRNDLG
605.	FL_46	VL CDR2	AASSLQS
606.	FL_46	VL CDR3	LQHNSYPLT
607.	FL_46	VH	QVTLKESGPVLVKPTQTTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLALIWYNDKRYSPSLKSRLTIT KDTSKNQVVLTMNMDPVDATATYICARMVGYGSGWY AYFDYWGQGTTLTVSS
608.	FL_46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK

609.	FL_46	scFv	QVTLKESGPVLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLALIWNDKRYSPSLKSRITIT KDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIK
610.	FL_46	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLALIWNDKRYSPSLKSRITIT KDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFCCTKLTVL
611.	FL_47	VH CDR1	NARMGVS
612.	FL_47	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
613.	FL_47	VH CDR3	IVGYGTGWYGGFDY
614.	FL_47	VL CDR1	RTSQGIRNDLG
615.	FL_47	VL CDR2	AASSLQS
616.	FL_47	VL CDR3	LQHNSYPLT
617.	FL_47	VH	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRITIS KDTSKSQVVLMTMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLLVTVSS
618.	FL_47	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIK
619.	FL_47	scFv	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRITIS KDTSKSQVVLMTMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRTSQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIK
620.	FL_47	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRITIS KDTSKSQVVLMTMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGLLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRTSQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
621.	FL_48	VH CDR1	NARMGVS
622.	FL_48	VH CDR2	HIFWNDEKSYSTSLKS
623.	FL_48	VH CDR3	IPYYGSGSYNYGMDV
624.	FL_48	VL CDR1	RASQGIRNDLG
625.	FL_48	VL CDR2	AASSLQS
626.	FL_48	VL CDR3	LQHNTYPLT

627.	FL_48	VH	QVTLKESGPMVLVKPTETLTLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIYYGSGSY NYGMDVWGGQGTTVTVSS
628.	FL_48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGGIRNDLWY QQKPKGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGCGTKVDIK
629.	FL_48	scFv	QVTLKESGPMVLVKPTETLTLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIYYGSGSY NYGMDVWGGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRTITCRASQGGIRNDLWYQQKPK GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGCGTKVDIK
630.	FL_48	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPMVLVKPTETLTLTCTFSGFSLRNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFWNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIYYGSGSY NYGMDVWGGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRTITCRASQGGIRNDLWYQQKPK GKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGCGTKVDIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGNFGNS ISYWAYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTV VTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKALT TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
631.	FL_49	VH CDR1	NARMGVS
632.	FL_49	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKN
633.	FL_49	VH CDR3	IVGYGTGWFYFDY
634.	FL_49	VL CDR1	RASQDIRTDLA
635.	FL_49	VL CDR2	AASSLQS
636.	FL_49	VL CDR3	LQHNRYPLT
637.	FL_49	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNMDPVDATATYYCARIYGYGTGWF GYFDYWGQGTQVTVSS
638.	FL_49	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRTDLAWY QQKPKGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGCGTKVDIK
639.	FL_49	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNMDPVDATATYYCARIYGYGTGWF GYFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRTDLAWYQQKPK KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGCGTKVDIK
640.	FL_49	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNMDPVDATATYYCARIYGYGTGWF GYFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRTDLAWYQQKPK KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNTYPLTFGCGTKVDIKSGGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTV VTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
641.	FL_50	VH CDR1	NARMGVS

642.	FL_50	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
643.	FL_50	VH CDR3	IPGYGGNFYHYHYGMDV
644.	FL_50	VL CDR1	RASQGIRNDLA
645.	FL_50	VL CDR2	AASTVQS
646.	FL_50	VL CDR3	LQHNSFPWT
647.	FL_50	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIPGYGGNFY YHYGMDVWVGQGTTVTVSS
648.	FL_50	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWY QQKPGKAPKRLIYAASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFA LTISLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGCGTKVDIK
649.	FL_50	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIPGYGGNFY YHYGMDVWVGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWYQQ KPGKAPKRLIYAASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFALT ISLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGCGTKVDIK
650.	FL_50	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARIPGYGGNFY YHYGMDVWVGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWYQQ KPGKAPKRLIYAASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFALT ISLQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGCGTKVDIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNVWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQ TVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKA ALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
651.	FL_51	VH CDR1	NVRMGVS
652.	FL_51	VH CDR2	HISSNDEKSYSTSLRS
653.	FL_51	VH CDR3	MPGDSNTWRGFFDY
654.	FL_51	VL CDR1	RTSQSVNNNLA
655.	FL_51	VL CDR2	GASTRAT
656.	FL_51	VL CDR3	LQHNSYPLT
657.	FL_51	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKCLEWLAHISSNDEKSYSTSLRSRLTIS TDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLTVTVSS
658.	FL_51	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVNNNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIK
659.	FL_51	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKCLEWLAHISSNDEKSYSTSLRSRLTIS TDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSEIVMT QSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVNNNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIK

660.	FL_51	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKCLEWLAHISSNDEKSYSTSLRSRLTIS TDTSKSQVVLTMNMDPVDATATYFCARMGDSNTWR GFFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMT QSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVNNNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDSDKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTVV TQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
661.	FL_52	VH CDR1	YARMGVS
662.	FL_52	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
663.	FL_52	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
664.	FL_52	VL CDR1	RASQDIRNDLA
665.	FL_52	VL CDR2	AASSLQS
666.	FL_52	VL CDR3	LQHNSYPLT
667.	FL_52	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS
668.	FL_52	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLAWY QQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKLEIK
669.	FL_52	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKLEIK
670.	FL_52	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDSDKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTVV TQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
671.	FL_53	VH CDR1	SYGMH
672.	FL_53	VH CDR2	VISYDGSNEFYADSVKG
673.	FL_53	VH CDR3	GGEITMVRGVIYYYYGMDV
674.	FL_53	VL CDR1	RTSQSISSYLN
675.	FL_53	VL CDR2	AASSLQS
676.	FL_53	VL CDR3	LQHNSYPLT
677.	FL_53	VH	QVQLVESGGGVQPGSRSLRSLCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
678.	FL_53	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVDIK

679.	FL_53	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGT'TVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRTSQSISSYLWNY QQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF'SGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVDIK
680.	FL_53	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGT'TVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRTSQSISSYLWNY QQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF'SGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVDIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGT'LVTVSSGGGGSGGGSGGGG SQT'VVTQEP'SLTVSPGGT'VTLTCSSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTL'SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG'GTKLT VL
681.	FL_54	VH CDR1	SYGMH
682.	FL_54	VH CDR2	VISYDGSNEFYADSVKG
683.	FL_54	VH CDR3	GGEITMVRGVI GYYYYGMDV
684.	FL_54	VL CDR1	RASQGVRRNLV
685.	FL_54	VL CDR2	GASTRAT
686.	FL_54	VL CDR3	LQHNSYPLT
687.	FL_54	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGT'TVTVSS
688.	FL_54	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGVRRNLVWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
689.	FL_54	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGT'TVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGVRRNLVWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
690.	FL_54	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGT'TVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGVRRNLVWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGT'LVTVSSGGGGSGGGSGGGG SQT'VVTQEP'SLTVSPGGT'VTLTCSSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTL'SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG'GTKLT VL
691.	FL_55	VH CDR1	SYGMH
692.	FL_55	VH CDR2	VISYDGSNKYYADSVKG
693.	FL_55	VH CDR3	SYGMDV
694.	FL_55	VL CDR1	RASQGISSWLA
695.	FL_55	VL CDR2	AASSLQS
696.	FL_55	VL CDR3	QQANSFPWT

697.	FL_55	VH	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSYGMVWVGQ TTVTVSS
698.	FL_55	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISWLA WYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFT LTISLQPEDFATYFCQQANSFPWTFGCGTKLEIK
699.	FL_55	scFv	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSYGMVWVGQ TTVTVSSGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSVSAS VGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATY YFCQQANSFPWTFGCGTKLEIK
700.	FL_55	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSYGMVWVGQ TTVTVSSGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSVSAS VGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATY YFCQQANSFPWTFGCGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGL EWWARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTA YLQMNKLTEDTAVYYCVRHGFNGSYISYWAYWQ GTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG TKLTVL
701.	FL_56	VH CDR1	NVRMGVS
702.	FL_56	VH CDR2	HIFSNDEKLYTTSLSKS
703.	FL_56	VH CDR3	IVGYGTWGYGYFDY
704.	FL_56	VL CDR1	RASQDIRDDL
705.	FL_56	VL CDR2	ATSIQSS
706.	FL_56	VL CDR3	LQHHSPFLT
707.	FL_56	VH	QVTLKESGPVLVKPTETTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKLYTTSLSKSLRTIS KDTSKSQVLLTMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GYFDYWGQGTQVTVSS
708.	FL_56	VL	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQDIRDDL GWYQREPGKAPKRLIYATSIQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISGLQPEDFATYFCLQHHSPFLT FSGGKVDIK
709.	FL_56	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKLYTTSLSKSLRTIS KDTSKSQVLLTMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GYFDYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASIGDRVTITCRASQDIRDDL GWYQREPGKAPKRLIYATSIQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISGLQPEDFATYFCLQHHSPFLT FSGGKVDIK
710.	FL_56	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKLYTTSLSKSLRTIS KDTSKSQVLLTMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GYFDYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGGGGGSDIQMT QSPSSLSASIGDRVTITCRASQDIRDDL GWYQREPGKAPKRLIYATSIQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISGLQPEDFATYFCLQHHSPFLT FSGGKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMNKLTEDTAV YYCVRHGFNGSYISYWAYWQGT LTVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG TKLTVL
711.	FL_57	VH CDR1	YARMGVS

712.	FL_57	VH CDR2	HISSNDEKSFSTALES
713.	FL_57	VH CDR3	MFGDSNTWRGFFDY
714.	FL_57	VL CDR1	RTSQVTNSYIA
715.	FL_57	VL CDR2	GTSTRAT
716.	FL_57	VL CDR3	QKYGSSPLT
717.	FL_57	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHISSNDEKSFSTALESRLTIS TDTSKSQLVLTMTNVDVDTATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLVTVSS
718.	FL_57	VL	EIVMTQSPGTLVSLSPGERATLSCRTSQVTNSYIAW YQQRPGQAPRLLIYGTSTRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQKYGSSPLTFGGGTKLEIK
719.	FL_57	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHISSNDEKSFSTALESRLTIS TDTSKSQLVLTMTNVDVDTATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVMT QSPGTLVSLSPGERATLSCRTSQVTNSYIAWYQQR GQAPRLLIYGTSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQKYGSSPLTFGGGTKLEIK
720.	FL_57	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHISSNDEKSFSTALESRLTIS TDTSKSQLVLTMTNVDVDTATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVMT QSPGTLVSLSPGERATLSCRTSQVTNSYIAWYQQR GQAPRLLIYGTSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQKYGSSPLTFGGGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFT ISRDDSNTAYLQMNKLTEDTAVYYCVRHGNFGNS YISYWAYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTV VTQEPSTLTVSPGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNVQ QKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
721.	FL_58	VH CDR1	NVRMGVS
722.	FL_58	VH CDR2	HISSNDEKSYSTSLRS
723.	FL_58	VH CDR3	MFGDSNTWRGFFDY
724.	FL_58	VL CDR1	RTSQSVNNLA
725.	FL_58	VL CDR2	GASTRAT
726.	FL_58	VL CDR3	LQHNSYPLT
727.	FL_58	VH	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHISSNDEKSYSTSLRSRLTIS TDTSKSQLVLTMTNMDVDTATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLVTVSS
728.	FL_58	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVNNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEIK
729.	FL_58	scFv	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHISSNDEKSYSTSLRSRLTIS TDTSKSQLVLTMTNMDVDTATYYCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVMT QSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVNNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEIK

730.	FL_58	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS TDTSKQVVLTMNMDPVDATATYFCARMPGDSNTWR GFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMT QSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVNNNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
731.	FL_59	VH CDR1	NVRMGVS
732.	FL_59	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
733.	FL_59	VH CDR3	MPEYSSGWSGAFDI
734.	FL_59	VL CDR1	RASQDIRDDLQ
735.	FL_59	VL CDR2	GASTLQS
736.	FL_59	VL CDR3	LQHNSYPLT
737.	FL_59	VH	QVTLKESGPMVLKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKQVVLTLTMNMDPVDATATYFCARMPYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS
738.	FL_59	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDLQWY QQKPGNAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTRLEIK
739.	FL_59	scFv	QVTLKESGPMVLKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKQVVLTLTMNMDPVDATATYFCARMPYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDLQWYQQKPG NAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTRLEIK
740.	FL_59	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPMVLKPTETLTLTCTVSGFSLRNVRMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKQVVLTLTMNMDPVDATATYFCARMPYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRDDLQWYQQKPG NAPKRLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
741.	FL_60	VH CDR1	NARMGVS
742.	FL_60	VH CDR2	HIFSNDEKSYSTSLKS
743.	FL_60	VH CDR3	MVGYGSGWYAYFDY
744.	FL_60	VL CDR1	RSSQSLLSNGYNYLY
745.	FL_60	VL CDR2	EVSNRFS
746.	FL_60	VL CDR3	MQALQTPLT
747.	FL_60	VH	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKRQVVLTMNMDPVDATATYFCARMPYSSGWS AYFDYWGQGLTVTVSS
748.	FL_60	VL	DIVMTQTPLSLTVTPGQPASISCRSSQSLLSNGYN YLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSVGPDRFSGSGS GTDFTLKI SRVEAEDVGVYVYCMQALQTPLTFGGGK VEIK

749.	FL_60	scFv	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKRQVVLMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMT QTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLHNSNGYNYLYWY LQKPGQFPQLLIYEVSNRFSVGPDRFSGSGSDTDF LKISRVEAEDVGVYVYCMQALQTLPLTFGGGTKVEIK
750.	FL_60	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKRQVVLMTNMDPVDATYYCARMVGYGSGWY AYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMT QTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLHNSNGYNYLYWY LQKPGQFPQLLIYEVSNRFSVGPDRFSGSGSDTDF LKISRVEAEDVGVYVYCMQALQTLPLTFGGGTKVEIKS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGG SQTVVVQEPSTVSPGGTVTLTCCSSTGAVTSGNYP NWWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT VL
751.	FL_61	VH CDR1	SYGMH
752.	FL_61	VH CDR2	VISYDGSNEFYADSVKG
753.	FL_61	VH CDR3	GGEITMVRGVIYGYGMDV
754.	FL_61	VL CDR1	RASQSISSYLN
755.	FL_61	VL CDR2	AASSLQS
756.	FL_61	VL CDR3	LQHNSYPLT
757.	FL_61	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYGYGMDVWGQGTITVTVSS
758.	FL_61	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIK
759.	FL_61	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYGYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGG DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIK
760.	FL_61	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYGYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGG DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGKVEIKS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGG SQTVVVQEPSTVSPGGTVTLTCCSSTGAVTSGNYP NWWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT VL
761.	FL_62	VH CDR1	SYGMH
762.	FL_62	VH CDR2	VISYDGSNEFYADSVKG
763.	FL_62	VH CDR3	GGEITMVRGVIYGYGMDV
764.	FL_62	VL CDR1	RASQGVRRNLV
765.	FL_62	VL CDR2	GASTRAT
766.	FL_62	VL CDR3	LQHNSYPLT

767.	FL_62	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
768.	FL_62	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGVRRNLVWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEIK
769.	FL_62	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGVRRNLVWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEIK
770.	FL_62	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGVRRNLVWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGG SQTAVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYP NWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLVSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGTKLTL VL
771.	FL_63	VH CDR1	SYGMH
772.	FL_63	VH CDR2	VISYDGSNEFYADSVKGV
773.	FL_63	VH CDR3	GGEITMVRGVIGYYYYGMDV
774.	FL_63	VL CDR1	RTSQSISSYLN
775.	FL_63	VL CDR2	AASSLQS
776.	FL_63	VL CDR3	LQHNSYPLT
777.	FL_63	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
778.	FL_63	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVDIK
779.	FL_63	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVDIK

780.	FL_63	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTVTVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRTSQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVDIKS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGSGGGG SQTIVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYP NWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT VL
781.	FL_64	VH CDR1	SYGMH
782.	FL_64	VH CDR2	VISYDGSNEFYADSVKG
783.	FL_64	VH CDR3	GGEITMVRGVIGYYYYGMDV
784.	FL_64	VL CDR1	RASQSISSYLN
785.	FL_64	VL CDR2	AASSLQS
786.	FL_64	VL CDR3	LQHNSYPLT
787.	FL_64	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTVTVTVSS
788.	FL_64	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVDIK
789.	FL_64	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTVTVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVDIK
790.	FL_64	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNEFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTVTVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVDIKS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGSGGGSGGGG SQTIVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYP NWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT VL
791.	FL_65	VH CDR1	SYGMH
792.	FL_65	VH CDR2	VISYDGSNKYYADSVKG
793.	FL_65	VH CDR3	SYGMDV
794.	FL_65	VL CDR1	RASQGISSWLA
795.	FL_65	VL CDR2	AASSLQS
796.	FL_65	VL CDR3	QQANSFPWT
797.	FL_65	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSYGMDVWGQ TTVTVSS
798.	FL_65	VL	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQQANSFPWTFGGTKLEIK

799.	FL_65	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGMVWGQG TTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSAS VGDRVTITCRASQGISWLAWYQQKPKGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQANSFPWTFGQGTKLEIK
800.	FL_65	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGMVWGQG TTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSAS VGDRVTITCRASQGISWLAWYQQKPKGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQANSFPWTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGL EWWARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQ GTLTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVVTVQEPSTVVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNVWVQQKPGQAPRGL IGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
801.	FLT3 человека v1 NM_004119	Последовательность человека	MPALARDGGQLPLLVFVSAMIFGTTITNQDLPVIKCV LINHNNDSSVGKSSYPMVSESPEDLGCALRPQSS GTVYEAHAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFK HSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEXLLF IQSEATNYTILFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMENQD ALVCISESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKK EEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQT PQTTLPQLFLKVGPELWIRCKAVHVNHFGLTWELE NKALEEGNYFEMSTYSTNRMTIRILFAFVSSVARND TGYITCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSSEDE IDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCQKQ LDNGYSISKFCNHHKQPGYIFHAENDDAQFTKMT LNIRRKQVLAESASQASCFSDGYPLPSWTWKKCS DKSPNCTEITEIGVWNRKANRKFVQGVVSSSTLNMS EAIKGFVLCAYNSLGTSCETILLNSPGFFPFIQD NISFYATIGVCLLFI VVLTLLI CHKYKKQFRYESQL QMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEDLKWFEFRENLEF GKVLGSGAFGKVMNATAYGISKTVSIVAVKMLKE KADSSEREALMSLKMMLQLGSHENI VNLGACTLS GPIYLI FEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKE HNFSFYPTFQSHPNSSMPGSRVQIHPDSDQISGLH GNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFA YQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKIC DFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVKWMAPESLFEGI YTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNYPGIPVDANFYK LIQNGFKMDQPFYATEEIIYIMQSCWAFDSRKRPSF PNLTSFLGCQLADAEAMYQNV DGRVSECPHTYQNR RPFREMDLGLLSPQAQVEDS

802.	FLT3 яванского макака x1 XM_00558554 4	Последовательность макаки	MPALARGGRLPLLVVFSAMI FGTITNQDLPVICKV LINHKNDSSVKGSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSA GTVVEAATVEVDVVSASITLQVLVDTPGNISCLWVFK HSSLNCQPHFDVQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLF IQSEATNYTILFTVSI RNTLLFTLRRPYFRKMENQD ALVCI SESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKK EEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQT PQTTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELE NKALEEGSYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARND TGYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDYE IDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSPCEQKG LDDGYSVSKFCNHKHQGEYI FHAENGAQFTKMFT LNIRRKQVLAEASASQASCSSDGYPLPSWTWKKCS DKSPNCTEDIPEGVWNRKANRKFVQWVSSSTLNMS EAMKGFVLKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQD SISFYATIGVCLLFI VVLTMLICHYKKQFRYESQL QMVQVTGSSDNEYFYVDFRDCDYDLKWEFFRENLEF GKVLGSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKE KADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACTLS GPIYLI FEYCCYGDLLNLYRSKREKFRHTWTEIFKE HNFSFYPTFQSHPNSSMPGSRDVQIHPHSDPISGLH GNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFA YQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLTGHKVVKIC DFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVKWMAPELFEFI YTIKSDVWSYGI LLWEI FSLGVNYPGIPVDANFYK LIRNGFKMDQPFYATEEIIYIMQSCWAFDSRKRPSF PHLTSFLGCQLADAEAMYQNVDRVSRPHTYQNR RPFSSREMDSGPLSPQAQVEDS
803.	FLT3 человека (T227M) изоформа	Последовательность человека	MPALARDGGQLPLLVVFSAMI FGTITNQDLPVICKV LINHKNDSSVKGSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSS GTVVEAAAVEVDVVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFK HSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLF IQSEATNYTILFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMENQD ALVCI SESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKK EEKVLHELFGMDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQT PQTTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELE NKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARND TGYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDYE IDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSPCEQKG LDNGYSISKFCNHKHQGEYI FHAENDDAQFTKMFT LNIRRKQVLAEASASQASCFS DGYPLPSWTWKKCS DKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVQWVSSSTLNMS EAIKGFVLKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQD NISFYATIGVCLLFI VVLTLLICHYKKQFRYESQL QMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEDLKWEFFRENLEF GKVLGSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKE KADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACTLS GPIYLI FEYCCYGDLLNLYRSKREKFRHTWTEIFKE HNFSFYPTFQSHPNSSMPGSRDVQIHPHSDPISGLH GNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFA YQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLTGHKVVKIC DFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVKWMAPELFEFI YTIKSDVWSYGI LLWEI FSLGVNYPGIPVDANFYK LIQNGFKMDQPFYATEEIIYIMQSCWAFDSRKRPSF PNLTSFLGCQLADAEAMYQNVDRVSRPHTYQNR RPFSSREMDLGLLSPQAQVEDS

804.	FLT3 человека- ITD изоформа	Последовательность человека	MPALARDGGQLPLLVVFSAMI FGTITNQLPVI KCV LINHKNDSSVGVKSSSYPMVSES PEDLGCALRPQSS GTVYEAAAVEVDVSAITLQVLVDAPGNI SCLWVFK HSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLF IQSEATNYTILFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMNQD ALVCI SE SVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKK EEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQT PQTTLPQLFLKVGPELWIRCKAVHVNHGFLTWELE NKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRI LEAFVSSVARND TGYTCSSSKIP3QSALVTIVEKGFINATNSSEDEYE IDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTF SRKSPCEQKG LDNGYSISKFCNHKHQFGEYI FHAENDDAQFTKMFT LNIRRPQVLAEASASQASCFS DGYP LPSWTWKKCS DKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVFGQWVSSSTLNMS EAIKGFVLCWAYNSLGTSCETI LLNSPGFPFIQD NISFYATIGVCLLFI VVLTLLI CHKYKQFRYESQL QMVQVTGSSDNEYFYVDFREY EYSSDNEYFYVDFR EY EYDLKDLKWEFFRENLEFGKVLGSGAFGKVMNAT AYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKM MTQLGSHENIVNLLGACTLSGPI YLIFEYCCYGDLL NYLRSKREKFRHTWTEI FKEHNFSFYPTFQSHPNSS MPGSREVQIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQK RLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEPKSCV HRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNVYV RGNARLPVKWMAPESELEFEGYTIKSDVWSYGILLWE IFSLGVNYPYGPVPDANFYKLIQNGFKMDQPFYATE EIYIIMQSCWAFDSRKRPSFENLTSFLGCQLADAE AMYQNVDRVSECPHTYQNRFPFSREMDLGLLSPQA QVEDS
805.	Паралог KIT v1 человека	Последовательность человека	MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSP PSIHGKSDLIVRVGDEIRLLCTDPGFVKWTFEILD ETNENKQNEWITEKAEATNTGKYTCCTNKHGLSNSIY VFVRDPAKFLVDRSLYKEDNDTLVRCPLTDPEVT NYSLKGCGKPLPKDLRFIPDPKAGIMI KSVKRAYH RLCLHCSVDQEGKSVLSEKFI LKVRPAFKAVPVVSV SKASYLLREGEEFTVTCTIKDVSSSVYSTWKRENSQ TKLQEKYNSWHHGFDFNYERQATLTISSARVNDSGVF MCYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFINI FPMINTTVE VNDGENVDLIVEYEAFFKPEHQQWI YMNRTFTDKWE DYPKSENESNIRYVSELHLTRLKGTGGTYTFLVSN SDVNAAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAG FPEPTIDWYFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGPP FGKLVVQSSIDS SAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAYF NFAFKGNKEQIHPHTLFTPLLI GFVIVAGMCCIIV MILTYKYLQKPMYEVQWVVEEINGNNYVYIDPTQL PYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLI KSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVL SYLG NHMNI VNLGACTIGGPTLVI TEYCCYGDLLNFLRR KRDSFICSKQEDHAAEALYKNLLHSKESSCSDSTNE YMDMKPGVSYVVPKADKRRSVRIGSYIERDVT PAI MEDDELALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRD LAARNILLTHGRITKI CDFGLARDI KNSNYVVKGN ARLPVKWMAPESEFNVCYTFESDVWSYGI FLWELEFS LGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMY DIMKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHTY SNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTASSSQPLLIV HDDV

806.	Паралог CSF1R v1 человека NM_005211	Последовательность человека	<p>MGPGVLLLLLVATAWHGQGI PVIEPSPVELLVKPGA TVTLRCVGNNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTN NATFQNTGT YRCTEPGDPLGSSAAIHLYVKDPARFW NVLAQEVVVFEDQDALLPCLLTDVPVLEAGVSLVRVR GRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSAL MGGRKVMSTISIRLKVQKVI PGPPALTLVPAELVRIR GEAAQIVCSASSVDVNFDFLQHNNTKLAI PQQSDF HNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYS CVASNVQ GKHS TSMFFRVVESAYLNLSSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVM VEAYPGLQGFNWTYLGPFSDHQPEPKLANATTKDTY RHTFTLSLPLPKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFEL TLRYPPEVSVIWT FINGSGTLLCAASGYQPNTWL QCSGHTDRCDQAQVLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTV QSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSWSWAFIPI SAG AHTHPDEFLEFPTVVVACMSIMALLLLLLLLLLLYKY KQKPKYQVRWKI IESYEGNSYTFIDPTQLPYNEKWE FPRNNLQFGKTLGAGAFGKVVEATAFGLGKEDAVLK VAVKMLKSTAHADKEALMSELKIMSHLGQHENIVN LLGACTHGGPVLVITEYCCYGDLLNFLRRKAEAMLG PSLSPGQDPEGGVDYKNIHLEKKYVRRDSGFSSQGV DTYVEMRPVSTSSNDSFSEQDLDKEDGRPLELRDLL HFSSQVAQGMFLASKNCIHRDVAARNVLLTNGHVA KIGDFGLARDIMNDSNYIVKGNARLPVKWMAPE SIF DCVYTVQSDVWSYGI LLWEI FSLGLNPHYGILVNSK FYKLVKDG YQMAQPAFAPKNIYSIMQACWALEP THR PTFQQICSF LQEQAQEDRRRERDYTNLPSSRSRSGSG SSSSELEEESSSEHLTCCEQGDIAQFLLPNNYQFC</p>
807.	Паралог PDGFRA человека NM_006206	Последовательность человека	<p>MGTSHPAFLVGLCLLTGLSLILCQLSLP SILPNENE KVVQLNSSFSLRCFGESEVSWQYPMSEEESSDVEIR NEENNSGLFVTVLEVSSASAAHTGLYT CYNHTQTE ENELEGRHIYIYVPDPDVA FVPLGMTDYLVIVEDDD SAI I PCRTTDPETPVTLHNSEGVVPASYDRQGFNG TFTVGPYICEATVKGKFKQTI PFNVYALKATSELDL EMEALKT VYKSGETIVVTCVFNNEVVDLQWTPGE VKGKGITMLEIKVPSIKLVYTLTVPEATVKDSGDY ECAARQATREVKEMKVTISVHEKGFIEIKPTFSQL EAVNLHEVKHFVVEVRAYPPPRI SWLKNNLT LIENL TEITTDVEKIQEIRYRSKLLIRAKEEDSGHYTIVA QNEDAVKSYTFELLTQVPSI LDLVDDHGGSTGGQT VRCTAEGTPLPDI EWMICKDIKKCNNETSWTILANN VSNII TEIHSRDRSTVEGRVTF AKVEETIAVRCLAK NLLGAENRELKLVAPT LRSELTVA AAVLVLVIV I SLIVLVVIWKQKPRY EIRWRVIESI SPDGHEYIYVD PMQLPYDSRWEFPRDGLVLRVLSGSAFGKVVETA YGLSRSQPMKVAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIM THLGPHLNI VNLGACTKSGPIYIITEYCFYGD LVN YLHKNRDSFLSHHPEKPKKELDI FGLNPADESTRSY VILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLEKKEVSKYSD IQRSLYDRPASYKKKSM LDSEVKNLSDDNSEGLTL LDLLSFTYQVARGMEFLASKNCVHRDLAARNVLLAQ GKIVKICDFGLARDIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAP ESIFDNL YTTLSDVWSYGI LLWEI FSLGGTPYPGMM VDSTFYNKIKSGYRMAKPDHATSEVYEIMVKCWNSE PEKRPSFYHLSEIVENLLPGQYKKSYEKIHLDFLKS DHPAVARMRVDSDNAYIGVTYKNEEDKLDWEGGLD EQRLSADSGYI IPLPDI DPVEEEDLGKRRNRHSQT SEESA IETGSSSSTFIKREDETIEDIMDDIGIDS SDLVEDSFL</p>

808.	Паралог NTM v3 человека	Последовательность человека	MGVCGYLFLPWKCLVVVSLRLLFLVPTGVPVRSQDA TFPKAMDNVTVRQGESATLRCTIDNRVTRVAWLNRS TILYAGNDKWCLDRVLLSNTQTQYSIEIQNVVY DEGPTYCSVQTDNHPKTSRVHLIVQVSPKIVEISSD ISINEGNNISLTCTATGRPEPTVTRRHISPKAVGFV SEDEYLEIQGITREQSGDYECASANDVAAPVRRVK VTVNYPPYISEAKGTGVPVQKGTQCEASAVPSAE FQWYKDDKRLIEGKKGKVENRPFSLKLIFFNVSEH DYGNYTCVASNKLGHNTNASIMLFEVKTALTLPWKG GAVSEVSNGTSSRRAGCVLLPLLVHLLLLKF
809.	FLT3- D2xЕpCAM человека с меткой V5	Искусственная последовательность	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGT LRRPYFRKMENQDALVCISESVEPEIWEVVLCDSDG ESCKEESPAVVKKEKVLHELFGTDIRCCARNELGR ECTRFLTIDLNQTPQTTLFQLFLKVGEPWIRCKAV HVNHGFLTWELNKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIR ILFAFVSSVARNDTGYITCSSSKHPSQSALVTIVEK GFINATNSSDEYIEDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTW TFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFH AENDDAQFTKMFTLNIRRKPVLAEASASQASCFSD GYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKY FGQWVSSSTLNMSEAIKGFVLKCCAYNSLGTSCETI LLNSPGFPFIQDNISGGGGSGAGVIAVIVVVVIA IVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
810.	FLT3- D3xЕpCAM человека с меткой V5	Искусственная последовательность	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGF TIDLNQTPQTTLFQLFLKVGEPWIRCKAVHVNHG GLTWELNKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFV SSVARNDTGYITCSSSKHPSQSALVTIVEKGINAT NSSDEYIEDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKS FPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFHAENDDA QFTKMFTLNIRRKPVLAEASASQASCFSDGYPLPS WTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKYFGQWV SSTLNMSEAIKGFVLKCCAYNSLGTSCETILLNSPG FPFIQDNISGGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIV VLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
811.	FLT3- D4xЕpCAM человека с меткой V5	Искусственная последовательность	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGG FINATNSSDEYIEDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWT FSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFHA ENDDAQFTKMFTLNIRRKPVLAEASASQASCFSDG YPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKY FGQWVSSSTLNMSEAIKGFVLKCCAYNSLGTSCETI LLNSPGFPFIQDNISGGGGSGAGVIAVIVVVVIAI VAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
812.	FLT3- D5xЕpCAM человека с меткой V5	Искусственная последовательность	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGI RRKPVLAEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSDKS PNCTEEITEGVWNRKANRKYFGQWVSSSTLNMSEAI KGFVLKCCAYNSLGTSCETILLNSPGFPFIQDNIS SGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRM AKYEKAEIKEMGEMHRELNA
813.	FLT3-ВКД человека	Последовательность человека	MPALARDGGQLPLLVVSAMI FGTITNQDLPVIKCV LINHKNDSSVKGSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSS GTVYEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFK HSSLNCQPHFDLQNRGVSMVILKMTETQAGEYLLF IQSEATNYTILFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMENQD ALVCISESVEPEIWEVVLCDSDGESCREEESPAVVK EEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRFLTIDLNQ PQTTLFQLFLKVGEPWIRCKAVHVNHGFLTWEL NKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARND TGYITCSSSKHPSQSALVTIVEKGINATNSSDEY IEDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCEQK LDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFHAENDDAQFTKMFT LNIRRKPVLAEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCS DKSPNCTEEITEGVWNRKANRKYFGQWVSSSTLNM SEAIKGFVLKCCAYNSLGTSCETILLNSPGFPFIQD NIS

814.	FLT3-D1 человека	Последовательность человека	AAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNC QPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEAT NYTILFTVSIR
815.	FLT3-D2 человека	Последовательность человека	TLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQ GESCKEESPAVVKKEEKVLHELFGTDIRCCARNELG RECTRL
816.	FLT3-D3 человека	Последовательность человека	FTIDLNQTPQTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNHG FGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAF VSSVARNDTGYTCCSSSKHPSQSALVTIV
817.	FLT3-D4 человека	Последовательность человека	GFINATNSSDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTW TFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFH AENDDAQFTKMFTLN
818.	FLT3-D5 человека	Последовательность человека	IRRKQVLAEASASQASCFSDBGYPLPSWTWKKCSDK SPNCTEITEGVVNRKANRKFVFGQWVSSSTLMNSEA IKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPG
819.	LSP человека - V5 × Flt3 E1мужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	NQDLPIKCVLINHKNDSSVGKSSSYPMVSESPED LGCALRPQSSGTVYEA
820.	LSP человека - V5 × Flt3 E2мужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	AAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNC QPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEAT NYTILFTVSIRNTLLYT
821.	LSP человека - V5 × Flt3 E3мужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	LRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQG FSCKFEESPAVVKKEEKVILHELFGTDIRCCARNELG RECTRL
822.	LSP человека - V5 × Flt3 E3АмужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	LRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQG ESC
823.	LSP человека - V5 × Flt3 E3ВмужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	KEESEPAVVKKEEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECT RL
824.	LSP человека - V5 × Flt3 E4мужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	FTIDLNQTPQTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNHG FGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAF VSSVARNDTGYTCCSSSKHPSQSALVTIV
825.	LSP человека - V5 × Flt3 E5мужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	EKGFINATNSSDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCT TWTFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYI FHAENDDAQFTKMFTLN
826.	LSP человека - V5 × Flt3 E6мужЕрС- рЕF DHFR	Искусственная последовательность	IRRKQVLAEASASQASCFSDBGYPLPSWTWKKCSDK SPNCTEITEGVVNRKANRKFVFGQWVSSSTLMNSEA IKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGFPFPIQDNIS

827.	LSP человека - V5 × Flt3- E1muxEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLGLDSTSGNQDLPVICKVLI SHENNGSS AGKPSSYRMVRSPEDLQCAPRQSEGTVYEA AAVE VDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQPHF DLQNRGVVSMVLLKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTI LFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVP EPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEKVLHELFG TDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPLQLFL KVGEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELENKALEEGNYF EMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSSSK HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDEYIDQYEEFCFS VRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPCQKGLDNGYSISKF CNHKKHPGEYI FHAENDDAQFTKMFTLNIRRKQVL AEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEI TEGVWNRKANRKFVFGQWVSSSTLNMSEAIKGFVLC CAYNSLGTSCETILLNSPGFPFPIQDNISSGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA
828.	LSP человека - V5 × Flt3- E2muxEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLGLDSTSGNQDLPVICKVLINHKNDSS VGKSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAATVE VAESGSITLQVQLATPGDLSCLWVFKHSSLGCQPHF DLQNRGIVSMALNVTETQAGEYLLHIQSEAANYTV LFTVNRDTQLYVLRRPYFRKMENQDALVCISESVP EPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEKVLHELFG TDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPLQLFL KVGEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELENKALEEGNYF EMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSSSK HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDEYIDQYEEFCFS VRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPCQKGLDNGYSISKF CNHKKHPGEYI FHAENDDAQFTKMFTLNIRRKQVL AEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEI TEGVWNRKANRKFVFGQWVSSSTLNMSEAIKGFVLC CAYNSLGTSCETILLNSPGFPFPIQDNISSGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA
829.	LSP человека - V5 × Flt3- E3muxEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	MGWSCII LFLVATATGVHSGKPIPNPLGLDSTSGN QDLPVICKVLINHKNDSSVGKSSYPMVSESPEDL GCALRPQSSGTVYEA AAVEVDVSASITLQVLVDAPG NISCLWVFKHSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVLLKMT TQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSI RNTLLYTLRRP YFRKMENQDALLCISEGVPEPTVEWVLCSSHRESCK EEGPAVVRKEEKVLHELFGTDIRCCARNALGRECTK LFTIDLNQTPQTTLPLQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNH GFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFA FVSSVARNDTGYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFIN ATNSSEDEYIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTF SR KSFPCQKGLDNGYSISKFCNHKKHPGEYI FHAEND DAQFTKMFTLNIRRKQVLAEASASQASCFSDGYPL PSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVFGQ WVSSSTLNMSEAIKGFVLC CAYNSLGTSCETILLNS PGFPFPIQDNISSGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAG IVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA

830.	LSP человека - V5 × Flt3- E3AmixEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLLGLDSTSGNQDLPVIKCVLINHKNDSS VGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVE VDVSASITLQVLVDAPGNI SCLWVFKHSSLNCQPHF DLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTI LFTVSI RN TLLYTLRRPYFRKMENQDALLCI SEGVF EPTVEWVLCSSHRESCKEESPAVVKKEEVLHELFG TDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTLPQLFL KVGEPLWIRCKAVHVNHGFLTWELENKALEEGNYF EMSTYSTNRMTIRILFAFVSSVARNDTGYITCSSSK HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDYEIDQYEEFCFS VRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPC EQGLDNGYSISKF CNHKKHPGEYI FHAENDDAQFTKMFTLNI RRPQVL AEASASQASCFS DGYPLPSWTWKCSDKSPNCTEEI TEGVWNRKANRKFVQWVSSSTLNMSEAIKGFLVKC CAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNISGGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA
831.	LSP человека - V5 × Flt3- E3BmixEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLLGLDSTSGNQDLPVIKCVLINHKNDSS VGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVE VDVSASITLQVLVDAPGNI SCLWVFKHSSLNCQPHF DLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTI LFTVSI RN TLLYTLRRPYFRKMENQDALVCI SEVFP EPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVRKEEVLHELFG TDIRCCARNALGRECTKLFTIDLNQTPQTLPQLFL KVGEPLWIRCKAVHVNHGFLTWELENKALEEGNYF EMSTYSTNRMTIRILFAFVSSVARNDTGYITCSSSK HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDYEIDQYEEFCFS VRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPC EQGLDNGYSISKF CNHKKHPGEYI FHAENDDAQFTKMFTLNI RRPQVL AEASASQASCFS DGYPLPSWTWKCSDKSPNCTEEI TEGVWNRKANRKFVQWVSSSTLNMSEAIKGFLVKC CAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNISGGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA
832.	LSP человека - V5 × Flt3- E4mixEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLLGLDSTSGNQDLPVIKCVLINHKNDSS VGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVE VDVSASITLQVLVDAPGNI SCLWVFKHSSLNCQPHF DLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTI LFTVSI RN TLLYTLRRPYFRKMENQDALVCI SEVFP EPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEVLHELFG TDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQAPQSTLPQLFL KVGEPLWIRCKAIVHNHGFLTWELEDKALEEGSYF EMSTYSTNRMTIRILFAFVSSVGRNDTGYITCSSSK HPSQSALVTILEKGFINATNSSEDYEIDQYEEFCFS VRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPC EQGLDNGYSISKF CNHKKHPGEYI FHAENDDAQFTKMFTLNI RRPQVL AEASASQASCFS DGYPLPSWTWKCSDKSPNCTEEI TEGVWNRKANRKFVQWVSSSTLNMSEAIKGFLVKC CAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNISGGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA

833.	LSP человека - V5 × Flt3- E5muxEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLGLDSTSGNQDLPVIKCVLINHKNNDSS VGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAHAVE VDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQPHF DLQNRGVSMVILKMTETQAGEYLLFTQSEATNYTI LFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVP EPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEKVHLELFG TDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPQLFL KVGEPLWIRCKAVHVNHGFLTWELLENKALEEGNYF EMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSSSK HPSQSALVTIVEKGFINATSSQEEYEDPYEKFCFS VRFKAYPRI RCTWIFSQASFPCQRGLEDGYSISKF CDHKNKPGEYIFYAENDDAQFTKMFTLNI RKKPQVL AEASASQASCSDGYPLPSWTWKKCDKSPNCTEEI TEGVNRRKANRKFVQWVSSSTLNMSEAIKGFVLVKC CAYNSLGTSCETIILLNSPGFPFPIQDNISGGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVIRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA
834.	LSP человека - V5 × Flt3- E6muxEрC- pEFDHFR	Искусственная последовательность	GKPIPNPLGLDSTSGNQDLPVIKCVLINHKNNDSS VGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAHAVE VDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQPHF DLQNRGVSMVILKMTETQAGEYLLFTQSEATNYTI LFTVSI RNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVP EPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEKVHLELFG TDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPQLFL KVGEPLWIRCKAVHVNHGFLTWELLENKALEEGNYF EMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSSSK HPSQSALVTIVEKGFINATSSQEEYEDPYEKFCFS VRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCQKGLDNGYSISKF CNHKKHPGEYIFYAENDDAQFTKMFTLNI RKKPQVL ANASASQASCSSDGYPLPSWTWKKCDKSPNCTEEI PEGVNNKANRKFVQWVSSSTLNMSEAGKGLLVKC CAYNSMGTSCETIFLNSPGFPFPIQDNISGGGGSG AGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVIRKKRMAKYEKAE IKEMGEMHRELNA
835.	Мономер Fc -1 +c/-g	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCVLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
836.	Мономер Fc -2 +c/-g/delGK	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCVLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHY TQKSLSLSP
837.	Мономер Fc -3 -c/+g	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCVLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
838.	Мономер Fc -4 -c/+g/delGK	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCVLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHY TQKSLSLSP

839.	Мономер Fc -5 -c/-g	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGK
840.	Мономер Fc -6 -c/-g/delGK	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSP
841.	Мономер Fc -7 +c/+g	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGK
842.	Мономер Fc -8 +c/+g/delGK	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSP
843.	scFc-1	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG GGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNNHYTQKSLSLSPGK
844.	scFc-2	Искусственная последовательность	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NNHYTQKSLSLSP

845.	scFc-3	Искусственная последовательность	DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGGSDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEA LHNHYTQKLSLSLSPGK
846.	scFc-4	Искусственная последовательность	DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGSDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH NHYTQKLSLSLSP
847.	scFc-5	Искусственная последовательность	DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGGSDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEA LHNHYTQKLSLSLSPGK
848.	scFc-6	Искусственная последовательность	DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGSDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK KPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH NHYTQKLSLSLSP

856.	FL_16xCD3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMAV SWIRQPPGKTLLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYICARIVGYSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSVSAVSGDRVTITCRASQDIRYDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNFYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHE ALHNYTQKSLSLSPGK</p>
857.	FL_16xCD3-scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMAV SWIRQPPGKTLLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYICARIVGYSGWY GYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSVSAVSGDRVTITCRASQDIRYDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNFYPLTFGGGKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG GGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEAL HNYTQKSLSLSPGK</p>

858.	FL_23xCD3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPALVKPETETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVTVITCRASQDIGYDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLISS LQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSG GGGGSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHE ALHNNHYTQKLSLSLSPGK</p>
859.	FL_23xCD3-scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPALVKPETETLTLTCTVSGFSFRNARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVTVITCRASQDIGYDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLISS LQPEDFATYYCLOHNSFPWTFGQGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSG GGGGSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEAL HNNHYTQKLSLSLSPGK</p>

860.	FL_36xCD3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDTATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNYSYPLTFGGGTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLVTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGG GDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
861.	FL_36xCD3-scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDTATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNYSYPLTFGGGTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLVTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGG GDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</p>

862.	FL_39_xCD3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDPVDTATYYCARIVGYGSGWY GFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHE ALHNNHYTQKSLSLSPGK</p>
863.	FL_39_xCD3-scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDSSKTQVVLMTNVDPVDTATYYCARIVGYGSGWY GFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSLSASVGDRTVITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCCTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG GGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEAL HNNHYTQKSLSLSPGK</p>

864.	FL_42_xCD3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGETFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNN YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNNHYTQKSLSLSPGK</p>
865.	FL_42_xCD3-scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPALVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMAV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLMTNMDPEDTATYYCARIVGYGTGWY GFFDYWGQGILVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGETFTLTISS LQPEDFATYYCLOHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNN YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG GGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNNHYTQKSLSLSPGK</p>

866.	FL_46_CCxCD 3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPVLVKPTQTTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLALIYWNDDKRYSPSLKSRLTIT KDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYICARMVGYGSGWY AYFDYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
867.	FL_46_CCxCD 3- scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPVLVKPTQTTLTCTFSGFSLSNARMGV SWIRQPPGKCLEWLALIYWNDDKRYSPSLKSRLTIT KDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYICARMVGYGSGWY AYFDYWQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDVRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG GGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</p>

868.	FL_52_CCxCD 3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGRVITICRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCCTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSG GGGSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNNHTQKLSLSLSPGK</p>
869.	FL_52_CCxCD 3- scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTFSGFSLRYARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTLTNMDPVDATATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGRVITICRASQDIRNDLAWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCCTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQTVV TQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSG GGGSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEAL HNNHTQKLSLSLSPGK</p>

870.	FL_61xCD3-scFc	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSLSAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYEGSNEFYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWY QQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSTFT LTISLQPEDFATYYCLQHNYSYPLTFGGGKVEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFVK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSTLTVSPGGTITLTCGSSTGAVTSGNY NWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLVSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT VLGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKLSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</p>
871.	FL_61xCD3-scFc_delGK	Биспецифическая молекула HLE	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSLSAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYEGSNEFYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGGEITMVRGV IGYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWY QQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSTFT LTISLQPEDFATYYCLQHNYSYPLTFGGGKVEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFVK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSTLTVSPGGTITLTCGSSTGAVTSGNY NWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLVSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT VLGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKLSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGG GGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK KDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</p>

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конструкция биспецифического антитела, содержащая
 - первый связывающий домен, который связывается с FLT3 человека на поверхности мишенивой клетки, и
 - второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, где первый связывающий домен связывается с эпитопом FLT3, который содержится в участке, показанном как SEQ ID NO: 819, и содержит область VH, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и содержит область VL, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из группы, состоящей из

SEQ ID NO:151-156, SEQ ID NO:161-166, SEQ ID NO:171-176,
 SEQ ID NO:181-186, SEQ ID NO:191-196, SEQ ID NO:201-206,
 SEQ ID NO:211-216, SEQ ID NO:221-226, SEQ ID NO:231-236,
 SEQ ID NO:241-246, SEQ ID NO:251-256, SEQ ID NO:261-266,
 SEQ ID NO:271-276, SEQ ID NO:281-286, SEQ ID NO:291-296,
 SEQ ID NO:301-306, SEQ ID NO:311-316, SEQ ID NO:321-326,
 SEQ ID NO:331-336, SEQ ID NO:341-346, SEQ ID NO:351-356,
 SEQ ID NO:361-366, SEQ ID NO:371-376, SEQ ID NO:381-386,
 SEQ ID NO:391-396, SEQ ID NO:401-406, SEQ ID NO:411-416,
 SEQ ID NO:421-426, SEQ ID NO:431-436, SEQ ID NO:441-446,
 SEQ ID NO:451-456, SEQ ID NO:461-466, SEQ ID NO:471-476,
 SEQ ID NO:481-486, SEQ ID NO:491-496, SEQ ID NO:501-506,
 SEQ ID NO:511-516, SEQ ID NO:521-526, SEQ ID NO:531-536,
 SEQ ID NO:541-546, SEQ ID NO:551-556, SEQ ID NO:561-566,
 SEQ ID NO:571-576, SEQ ID NO:581-586, SEQ ID NO:591-596,
 SEQ ID NO:601-606, SEQ ID NO:611-616, SEQ ID NO:621-626,
 SEQ ID NO:631-636, SEQ ID NO:641-646, SEQ ID NO:651-656,
 SEQ ID NO:661-666, SEQ ID NO:701-706, SEQ ID NO:711-716,
 SEQ ID NO:721-726, SEQ ID NO:731-736 и SEQ ID NO:741-746.

2. Конструкция антитела по п.1, где первый связывающий домен связывается с FLT3 человека и макака.

3. Конструкция антитела по п.1 или 2, где конструкция антитела имеет форму, выбранную из группы, состоящей из (scFv)₂, scFv-одиночный домена mAb, диател и олигомеров этих форм.

4. Конструкция антитела по п.3, где первый связывающий домен содержит участок VH, выбранный из группы, состоящей из

SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:187,
 SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:227,
 SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:267,
 SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:307,
 SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:327, SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:347,
 SEQ ID NO:357, SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:377, SEQ ID NO:387,
 SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:407, SEQ ID NO:417, SEQ ID NO:427,
 SEQ ID NO:437, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:467,
 SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:507,
 SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:527, SEQ ID NO:537, SEQ ID NO:547,
 SEQ ID NO:557, SEQ ID NO:567, SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:587,
 SEQ ID NO:597, SEQ ID NO:607, SEQ ID NO:617, SEQ ID NO:627,
 SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:647, SEQ ID NO:657, SEQ ID NO:667,
 SEQ ID NO:707, SEQ ID NO:717, SEQ ID NO:727, SEQ ID NO:737 и
 SEQ ID NO:747.

5. Конструкция антитела по п.3 или 4, где первый связывающий домен содержит участок VL, выбранный из группы, состоящей из

SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:188,
SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:228,
SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:268,
SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:308,
SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:338, SEQ ID NO:348,
SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:368, SEQ ID NO:378, SEQ ID NO:388,
SEQ ID NO:398, SEQ ID NO:408, SEQ ID NO:418, SEQ ID NO:428,
SEQ ID NO:438, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:468,
SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:488, SEQ ID NO:498, SEQ ID NO:508,
SEQ ID NO:518, SEQ ID NO:528, SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:548,
SEQ ID NO:558, SEQ ID NO:568, SEQ ID NO:578, SEQ ID NO:588,
SEQ ID NO:598, SEQ ID NO:608, SEQ ID NO:618, SEQ ID NO:628,
SEQ ID NO:638, SEQ ID NO:648, SEQ ID NO:658, SEQ ID NO:668,
SEQ ID NO:708, SEQ ID NO:718, SEQ ID NO:728, SEQ ID NO:738 и
SEQ ID NO:748.

6. Конструкция антитела по любому из пп.3-5, где первый связывающий домен содержит участок VH и участок VL, выбранные из группы, состоящей из пар участков VH и VL

SEQ ID NO:157+158, SEQ ID NO:167+168, SEQ ID NO:177+178,
SEQ ID NO:187+188, SEQ ID NO:197+198, SEQ ID NO:207+208,
SEQ ID NO:217+218, SEQ ID NO:227+228, SEQ ID NO:237+238,
SEQ ID NO:247+248, SEQ ID NO:257+258, SEQ ID NO:267+268,
SEQ ID NO:277+278, SEQ ID NO:287+288, SEQ ID NO:297+298,
SEQ ID NO:307+308, SEQ ID NO:317+318, SEQ ID NO:327+328,
SEQ ID NO:337+338, SEQ ID NO:347+348, SEQ ID NO:357+358,
SEQ ID NO:367+368, SEQ ID NO:377+378, SEQ ID NO:387+388,
SEQ ID NO:397+398, SEQ ID NO:407+408, SEQ ID NO:417+418,
SEQ ID NO:427+428, SEQ ID NO:437+438, SEQ ID NO:447+448,
SEQ ID NO:457+458, SEQ ID NO:467+468, SEQ ID NO:477+478,
SEQ ID NO:487+488, SEQ ID NO:497+498, SEQ ID NO:507+508,
SEQ ID NO:517+518, SEQ ID NO:527+528, SEQ ID NO:537+538,
SEQ ID NO:547+548, SEQ ID NO:557+558, SEQ ID NO:567+568,
SEQ ID NO:577+578, SEQ ID NO:587+588, SEQ ID NO:597+598,
SEQ ID NO:607+608, SEQ ID NO:617+618, SEQ ID NO:627+628,
SEQ ID NO:637+638, SEQ ID NO:647+648, SEQ ID NO:657+658,
SEQ ID NO:667+668, SEQ ID NO:707+708, SEQ ID NO:717+718,
SEQ ID NO:727+728, SEQ ID NO:737+738 и SEQ ID NO:747+748.

7. Конструкция антитела по любому из пп.3-6, где первый связывающий домен содержит полипептид, выбранный из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,
SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749.

8. Конструкция антитела по любому из пп.1-7, где второй связывающий домен связывается с CD3 эпислон человека и с CD3 эпислон *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* или *Saimiri sciureus*.

9. Конструкция антитела по любому из пп.1-8, содержащая:

(а) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,
SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,
SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,
SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100, и SEQ ID NO:103; и

b) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
 SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
 SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
 SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
 SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
 SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
 SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
 SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
 SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
 SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
 SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
 SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
 SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
 SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
 SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,
 SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
 SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,

SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,

SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100 и SEQ ID NO:103;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:1-9;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 104-134; и

(с) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца, полипептид с аминокислотной последовательностью QRFVTGHFGGLX₁PANG (SEQ ID NO: 135), где X₁ представляет собой Y или H; и

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,

SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
 SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,

SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,

SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,

SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,

SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,

SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,

SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,

SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,

SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,

SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,

SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,

SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,

SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,

SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,

SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,
 SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,
 SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100 и SEQ ID NO:103;

полипептид с аминокислотной последовательностью QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 137)
 или QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 139) и

(d) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из
 SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:44,
 SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:80,
 SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:98 и SEQ ID NO:101;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:188,
 SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:228,
 SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:268,
 SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:308,
 SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:338, SEQ ID NO:348,
 SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:368, SEQ ID NO:378, SEQ ID NO:388,
 SEQ ID NO:398, SEQ ID NO:408, SEQ ID NO:418, SEQ ID NO:428,
 SEQ ID NO:438, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:468,
 SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:488, SEQ ID NO:498, SEQ ID NO:508,
 SEQ ID NO:518, SEQ ID NO:528, SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:548,
 SEQ ID NO:558, SEQ ID NO:568, SEQ ID NO:578, SEQ ID NO:588,
 SEQ ID NO:598, SEQ ID NO:608, SEQ ID NO:618, SEQ ID NO:628,
 SEQ ID NO:638, SEQ ID NO:648, SEQ ID NO:658, SEQ ID NO:668,
 SEQ ID NO:708, SEQ ID NO:718, SEQ ID NO:728, SEQ ID NO:738 и
 SEQ ID NO:748,

и остаток серина на C-конце;

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 140 и

(e) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:187,
 SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:227,
 SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:267,
 SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:307,
 SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:327, SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:347,
 SEQ ID NO:357, SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:377, SEQ ID NO:387,
 SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:407, SEQ ID NO:417, SEQ ID NO:427,
 SEQ ID NO:437, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:467,
 SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:507,
 SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:527, SEQ ID NO:537, SEQ ID NO:547,
 SEQ ID NO:557, SEQ ID NO:567, SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:587,
 SEQ ID NO:597, SEQ ID NO:607, SEQ ID NO:617, SEQ ID NO:627,
 SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:647, SEQ ID NO:657, SEQ ID NO:667,
 SEQ ID NO:707, SEQ ID NO:717, SEQ ID NO:727, SEQ ID NO:737 и
 SEQ ID NO:747;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:45,
SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:81,
SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:102 и

остаток серина на С-конце;

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 141;

(f) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:44,
SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:80,
SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:98 и SEQ ID NO:101;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:188,
SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:228,
SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:268,
SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:308,
SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:338, SEQ ID NO:348,
SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:368, SEQ ID NO:378, SEQ ID NO:388,
SEQ ID NO:398, SEQ ID NO:408, SEQ ID NO:418, SEQ ID NO:428,
SEQ ID NO:438, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:468,
SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:488, SEQ ID NO:498, SEQ ID NO:508,
SEQ ID NO:518, SEQ ID NO:528, SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:548,
SEQ ID NO:558, SEQ ID NO:568, SEQ ID NO:578, SEQ ID NO:588,
SEQ ID NO:598, SEQ ID NO:608, SEQ ID NO:618, SEQ ID NO:628,
SEQ ID NO:638, SEQ ID NO:648, SEQ ID NO:658, SEQ ID NO:668,
SEQ ID NO:708, SEQ ID NO:718, SEQ ID NO:728, SEQ ID NO:738 и
SEQ ID NO:748;

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 142 и

(g) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:187,
SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:227,
SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:267,
SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:307,
SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:327, SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:347,
SEQ ID NO:357, SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:377, SEQ ID NO:387,
SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:407, SEQ ID NO:417, SEQ ID NO:427,
SEQ ID NO:437, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:467,
SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:507,
SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:527, SEQ ID NO:537, SEQ ID NO:547,
SEQ ID NO:557, SEQ ID NO:567, SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:587,
SEQ ID NO:597, SEQ ID NO:607, SEQ ID NO:617, SEQ ID NO:627,
SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:647, SEQ ID NO:657, SEQ ID NO:667,
SEQ ID NO:707, SEQ ID NO:717, SEQ ID NO:727, SEQ ID NO:737 и
SEQ ID NO:747;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8;

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:45,
SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:81,
SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:102 и

остаток серина на С-конце;

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 143;

(h) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,
SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,
SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,
SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100 и SEQ ID NO:103; и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 144 и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 145;

(i) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,
SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749; и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 146 и

(j) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из
 SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,
 SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,
 SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100 и SEQ ID NO:103; и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 147;

(k) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из
 SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
 SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
 SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
 SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
 SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
 SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
 SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
 SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
 SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
 SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
 SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
 SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
 SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
 SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
 SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649, и SEQ ID NO:659,
 SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
 SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749; и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 148 и

(l) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из
 SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,
 SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,
 SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100 и SEQ ID NO:103; и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 149 или

(m) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из
 SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,
 SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,
 SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,
 SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,
 SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,
 SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,
 SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,
 SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,
 SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,
 SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,
 SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,
 SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,
 SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,
 SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,
 SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,
 SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,
 SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:46,

SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:82,

SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:100 и SEQ ID NO:103; и

полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 150;

(n) полипептид, содержащий в следующем порядке, начиная с N-конца:

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:189,

SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:219 и SEQ ID NO:229,

SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:249 и SEQ ID NO:259,

SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:279 и SEQ ID NO:289,

SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:329,

SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:349 и SEQ ID NO:359,

SEQ ID NO:369, SEQ ID NO:379 и SEQ ID NO:389,

SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:429,

SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:459,

SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:489,

SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:509, SEQ ID NO:519 и SEQ ID NO:529,

SEQ ID NO:539, SEQ ID NO:549 и SEQ ID NO:559,

SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:579 и SEQ ID NO:589,

SEQ ID NO:599, SEQ ID NO:609, SEQ ID NO:619 и SEQ ID NO:629,

SEQ ID NO:639, SEQ ID NO:649 и SEQ ID NO:659,

SEQ ID NO:669, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:719 и SEQ ID NO:729,

SEQ ID NO:739 и SEQ ID NO:749;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9; и

полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 103;

пептидный линкер с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9; и

третий домен с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 843-850.

10. Конструкция антитела по п.9, где полипептид имеет His-tag с последовательностью SEQ ID NO: 10.

11. Конструкция антитела по любому из пп.1-10, содержащая или состоящая из полипептида с любой последовательностью из SEQ ID NO: 856-869.

12. Конструкция антитела по любому из пп.1-11, где связывание первого связывающего домена с FLT3 человека уменьшено благодаря FLT3-лиганду на $\leq 25\%$, предпочтительно на $\leq 20\%$, более предпочтительно на $\leq 15\%$, еще более предпочтительно на $\leq 10\%$, даже еще более предпочтительно на $\leq 8\%$, более предпочтительно на $\leq 6\%$ и наиболее предпочтительно на $\leq 2\%$.

13. Полинуклеотид, кодирующий конструкцию антитела по любому из предыдущих пунктов.

14. Вектор экспрессии, содержащий полинуклеотид по п.13.

15. Клетка-хозяин для продукции конструкции антитела по любому из пп.1-12, где клетка трансформирована или трансфицирована полинуклеотидом по п.13 или вектором по п.14.

16. Способ получения конструкции антитела по любому из пп.1-12, включающий культивирование клетки-хозяина по п.15, в условиях, позволяющих экспрессию конструкции антитела по пп.1-12, и восстановление конструкции антитела из культуры.

17. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что содержит конструкцию антитела по любому из пп.1-12 или полученную способом по п.16.

18. Применение конструкции антитела по любому из пп.1-12 для профилактики, лечения или облегчения онкологических заболеваний крови или злокачественных новообразований.

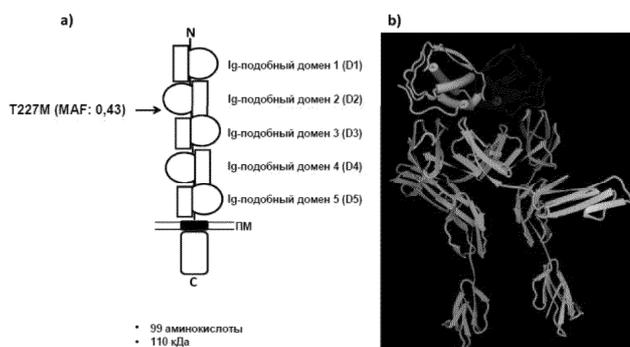
19. Применение конструкции антитела, полученной способом по п.16 для профилактики, лечения или облегчения онкологических заболеваний крови или злокачественных новообразований.

20. Применение по п.18 или 19, где онкологическое заболевание крови представляет собой AML или злокачественное новообразование, происходящее из него.

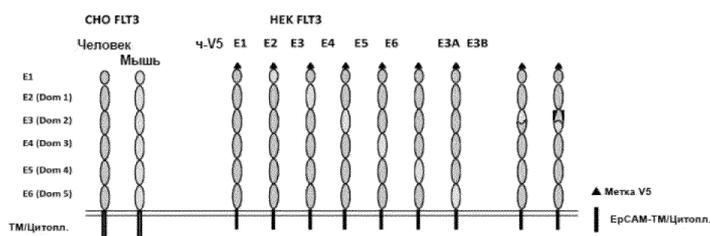
21. Способ лечения или облегчения онкологических заболеваний крови или злокачественных новообразований, включающий стадию введения больному конструкции антитела по любому из пп.1-12, или конструкции антитела, полученной способом по п.16.

22. Способ по п.21, где онкологическое заболевание крови представляет собой AML или злокачественное новообразование, происходящее из него.

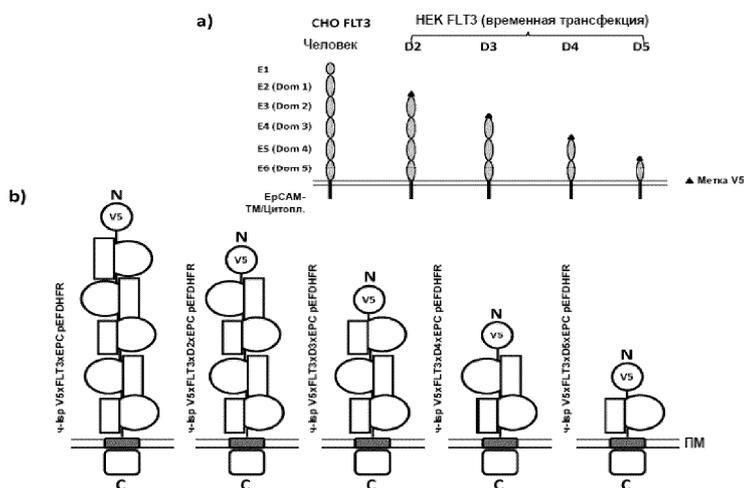
23. Набор для лечения онкологического заболевания, связанного с экспрессией FLT3, содержащий конструкцию антитела по любому из пп.1-12, конструкцию антитела, полученную способом п.16, полинуклеотид по п.13, вектор по п.14 и/или клетку-хозяин по п.15.



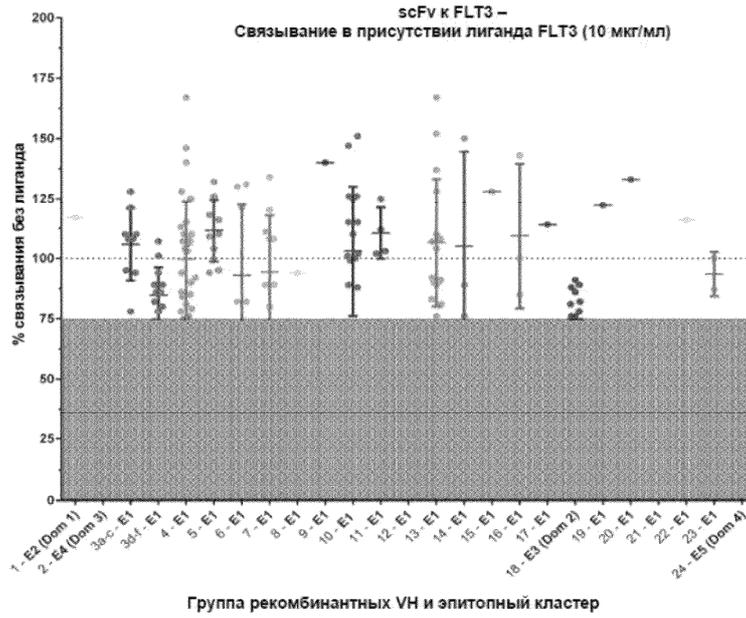
Фиг. 1



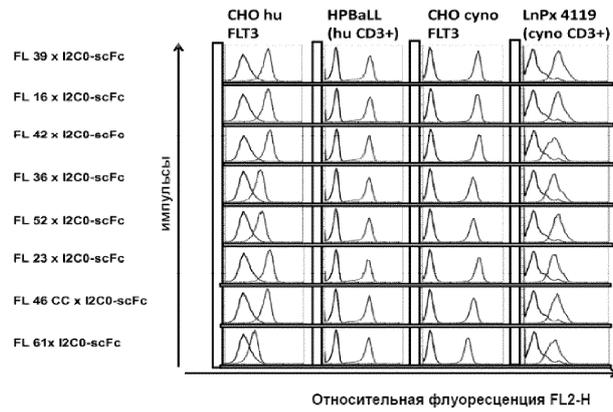
Фиг. 2



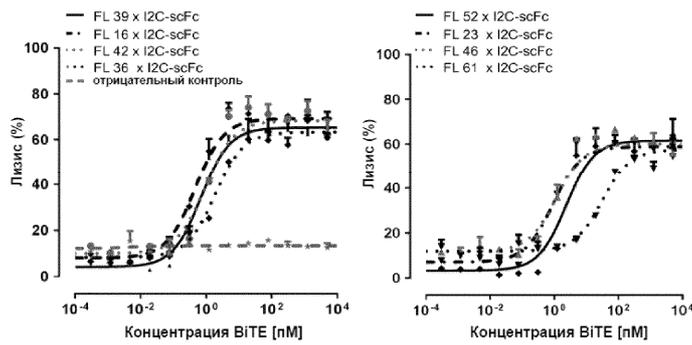
Фиг. 3



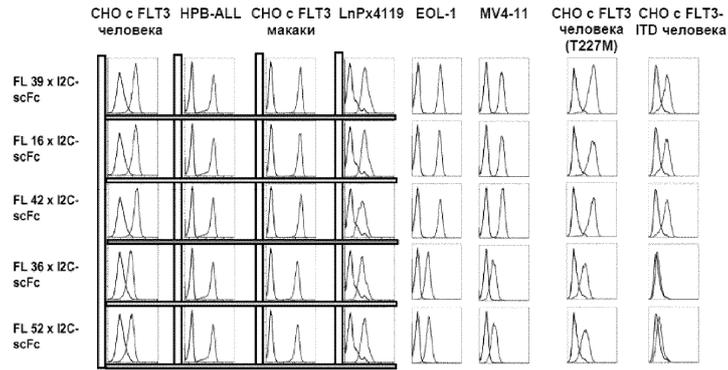
Фиг. 4



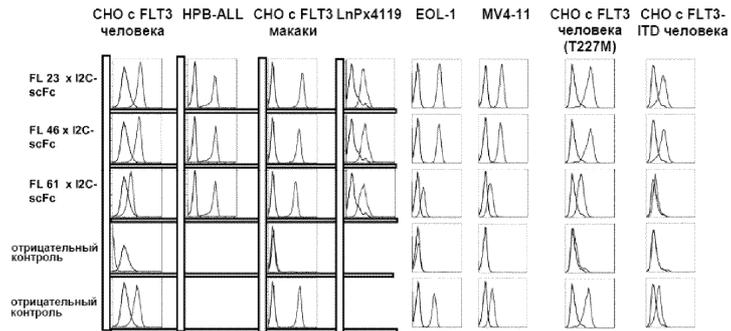
Фиг. 5



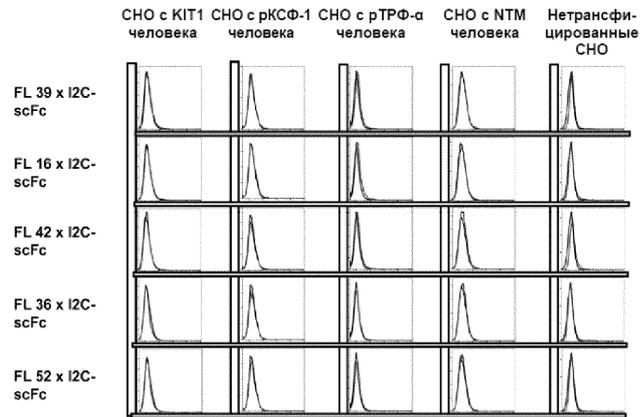
Фиг. 6



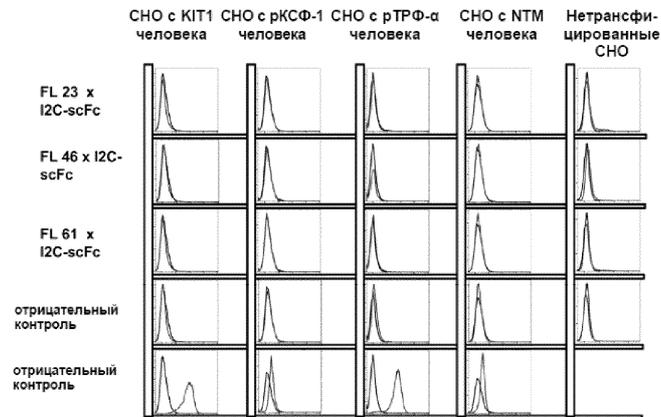
Фиг. 7.1



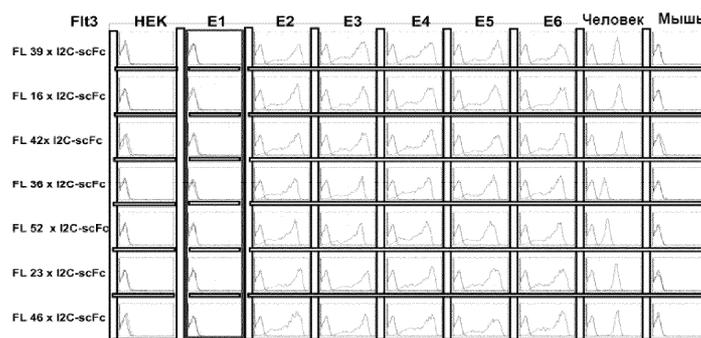
Фиг. 7.2



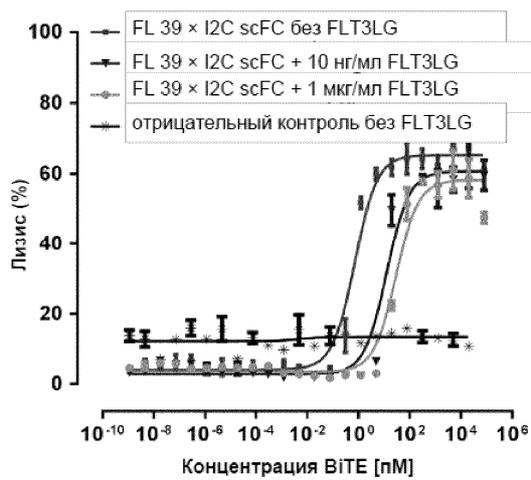
Фиг. 8.1



Фиг. 8.2



Фиг. 9



Фиг. 10