(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290913 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.07

(22) Дата подачи заявки
2020.09.18

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С VISTA ПРИ КИСЛОМ ЗНАЧЕНИИ pH

(31) **62/902,741; 62/916,690**
(32) **2019.09.19; 2019.10.17**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/051421**
(87) **WO 2021/055698 2021.03.25**

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Су Линь Хуэй, Мюллер Сабрина (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение относится к антителам, специфически связывающимся с супрессором активации Т-клеток, содержащим V-домен иммуноглобулина (VISTA), при кислом значении pH, и их применению в лечении рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела специфически связываются с VISTA человека при кислом значении pH, но не связываются в значительной степени с VISTA человека при нейтральном или физиологическом значении pH.

202290913 A1

202290913 A1

АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С VISTA ПРИ КИСЛОМ ЗНАЧЕНИИ pH

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к антителам, специфически связывающимся с содержащим V-домен иммуноглобулина супрессором активации Т-клеток (VISTA) при кислом значении pH, и их применению для лечения рака.

Предшествующий уровень техники и краткое раскрытие настоящего изобретения

Содержащий V-домен Ig супрессор активации Т-клеток или VISTA является совместно ингибирующим членом семейства иммунорецепторов B7, экспрессируемых миеломоноцитарными клетками и другими лейкоцитами. Однако механизм, с помощью которого VISTA подавляет иммунный ответ, плохо изучен.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что, в отличие от других известных иммунорецепторов, VISTA взаимодействует со своими контррецепторами и действует селективно при кислом значении pH с небольшой активностью при физиологическом значении pH (например, 7,3-7,4). Таким образом, VISTA может подавлять иммунные реакции в кислой микросреде, такой как ложе опухоли или очаги воспаления, без нарушения клеток, циркулирующих в крови или находящихся в невоспаленных, незакисленных тканях. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что анти-VISTA антитела могут быть сконструированы таким образом, чтобы они селективно связывались с VISTA при кислом значении pH, с небольшим связыванием или без связывания при физиологическом значении pH, отражая собственную селективность VISTA при кислом значении pH. Эти антитела, селективные для кислого значения pH, могут иметь желательные свойства для лечения заболеваний, таких как рак, по сравнению с антителами, которые связывают VISTA при физиологическом значении pH.

Настоящее изобретение относится к антителам, которые специфически связываются с внеклеточным доменом (ECD) VISTA, таким как VISTA человека («hVISTA» или «huVISTA»), при кислом значении pH (например, в кислых условиях). Настоящее изобретение также относится к антителам, которые специфически связываются с внеклеточным доменом (ECD) VISTA, таким как hVISTA, при кислом значении pH, с небольшим связыванием или отсутствием связывания при нейтральном или физиологическом значении pH. Авторы

настоящего изобретения отметили, что аминокислотная последовательность hVISTA-ECD включает ряд консервативных, а также неконсервативных остатков гистидина, и что частота гистидиновых остатков в ECD VISTA является исключительно высокой по сравнению с другими членами семейства B7 и другими членами суперсемейства иммуноглобулинов. (См. фиг. 1A и 1B.). В растворе аминокислота гистидин имеет pK_a приблизительно 6,5, что означает, что при pH 6,5 или ниже остатки гистидина в белках часто протонированы и, таким образом, положительно заряжены, в то время как при pH выше pH 6,5 они становятся все более непротонированными и нейтральными по заряду. Микроокружение опухоли и воспаленные ткани часто являются кислыми, и, таким образом, белки VISTA, обнаруживаемые в этих микроокружениях, могут быть по меньшей мере частично протонированы по своим гистидиновым остаткам. Авторы настоящего изобретения, как обсуждается в настоящем документе, предположили, что протонирование гистидина может влиять на конформацию, структуру поверхности и/или плотность заряда VISTA, что, в свою очередь, может создавать pH-специфические или pH-селективные эпитопы как для взаимодействия (взаимодействий) рецептор-лиганд, так и для связывания антител. Нацеливание на VISTA антител, которые связываются при кислом значении pH, но не при нейтральном или физиологическом значении pH, может предотвращать опосредованное мишенью распределение лекарственного средства через циркулирующие и резидентные в лимфоидных органах миеломоноцитарные клетки, улучшая фармакокинетику антител, занятость рецепторов и активность в микроокружении опухоли. Антитела, селективные для кислого значения pH, могут также улучшить специфичность антител VISTA в отношении внутриопухолевых, а не циркулирующих клеток-мишеней в случаях терапевтических модальностей, таких как антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP), комплементзависимая цитотоксичность (CDC) и доставка полезной нагрузки (конъюгаты антитело-лекарственное средство).

Настоящее изобретение относится к анти-hVISTA антителам, включая следующие: P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-

068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S и P1-068748_D57K_D100S. Эти антитела могут содержать CDR тяжелой цепи либо антител P1-068744, либо антител P1-068748, модифицированные для превращения по меньшей мере одного остатка H, D или E обратно в остаток, обнаруживаемый в том же положении в родительском антителе P1-061015.

В более общем смысле настоящее изобретение включает анти-hVISTA антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH, содержащую GFTFSX$_1$YAMH, где X$_1$ представляет собой E или S (SEQ ID NO: 690), CDR2 VH, содержащую X$_2$IWYDGSNKYX$_3$ADSVKG, где X$_2$ представляет собой H или I, и X$_3$ представляет собой E или Y (SEQ ID NO: 691), и/или CDR3 VH, содержащую DSGFYX$_4$SYYFDX$_5$, где X$_4$ представляет собой E или S, и X$_5$ представляет собой E или Y (SEQ ID NO: 692) (см. также фиг. 29C.) В антителе P1-061015 эти положения представляют собой S, I, Y, S и Y, соответственно, тогда как в P1-068744, эти положения представляют собой E, H, E, E и E, соответственно. В таких случаях, антитело может содержать VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 антитела P1-068744, но со следующими указанными реверсиями обратно к положениям P1-61015 (см. Таблицы 11 и 27): P1-068744_E31S (т.е., содержащее CDR антитела P1-068744, за исключением того, что X$_1$ представляет собой S), P1-68744_H50I (т.е., X$_2$ представляет собой I), P1-68744_E59Y (т.е., X$_3$ представляет собой Y), P1-068744_E100S (т.е., X$_4$ представляет собой S), P1-068744_E102Y (т.е., X$_5$ представляет собой Y), P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y или P1-068744_E59Y_E102Y. Необходимо отметить, что номенклатура этих антител, используемая выше, основана на схеме нумерации Кабата, в которой остатки нумеруются по их структурным положениям, а не по их положениям в последовательности. Поскольку антитела могут иметь CDR разной длины, эта схема нумерации не обязательно может соответствовать номерам положений остатков в последовательности антитела. Вышеуказанные замены в X$_1$, X$_2$, X$_3$, X$_4$ и X$_5$ расположены в положениях 31, 50, 60, 104 и 110 последовательности тяжелой цепи SEQ ID No: 95 и 103, как раскрыто в настоящем документе, как также очевидно из таблиц 11 и 27. См., например, M. Dondelinger et al., *Front. Immunol.* 9: 2278 (2018), для получения дополнительной информации о форматах нумерации остатков антител.

Кроме того, настоящее изобретение включает анти-hVISTA антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH, содержащую

GFTFSX$_1$X$_2$AMH, где X $_1$ представляет собой H или S, а X $_2$ представляет собой H или Y (SEQ ID NO : 693), CDR2 VH, содержащую IIWYDGSNX$_3$X$_4$YADSVKG, где X$_3$ представляет собой D или K, а X$_4$ представляет собой D или Y (SEQ ID NO: 694), и/или CDR3 VH, содержащую DSGFYX$_5$SYYFDY, где X$_5$ представляет собой D или S (SEQ ID NO: 695). (См. также фиг. 29C.) В антителе P1-061015 эти положения представляют собой S, Y, K, Y и S, соответственно, а в P1-068748 — H, H, D, D и D. В таких случаях антитело может содержать CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH антитела P1-068748, но со следующими указанными реверсиями обратно к положениям антитела P1-61015 (см. Таблицы 12 и 28): CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH антитела P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. Необходимо отметить, что номенклатура в данном случае основана на нумерации Кабата. Вышеуказанные заместители при X$_1$, X$_2$, X$_3$, X$_4$ и X$_5$ расположены в положениях 31, 32, 58, 59 и 104 последовательностей тяжелой цепи SEQ ID No: 95 и 99, как также видно из Таблиц 12 и 28 и SEQ ID No: 95 и 99, например.

Краткое описание чертежей

Приоритетные предварительные заявки на патент США, в соответствии с которыми настоящая заявка испрашивает приоритет, содержат по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Если предварительные заявки позже станут общедоступными, копии цветных чертежей должны быть предоставлены в Ведомство США по патентам и товарным знакам по запросу и после уплаты необходимой пошлины.

На **фиг. 1A-C** показано, что внеклеточный домен VISTA содержит исключительно высокую частоту гистидиновых остатков, что многие из этих гистидиновых остатков являются консервативными и что по меньшей мере некоторые из этих гистидиновых остатков могут участвовать в связывании рецептор-лиганд. На **фиг. 1A** показан график белков, содержащих домен иммуноглобулина, с количеством аминокислотных остатков внеклеточного домена для каждого белка, нанесенным на ось x, и частотой остатков гистидина во внеклеточном домене для каждого белка, нанесенной на ось y. Размер каждой точки данных соответствует общему количеству остатков гистидина во внеклеточном домене каждого белка. На **фиг. 1B** показаны выровненные аминокислотные последовательности внеклеточных доменов VISTA человека, яванского макака и мыши. Отмечены положения последовательности сигнального пептида

(Sig) и трансмембранного домена (TMD). Остатки гистидина, консервативные для всех трех видов, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты, остатки гистидина, сохранившиеся у человека и яванского макака, выделены только жирным шрифтом. На **фиг. 1C** показана модель трехмерной структуры иммуноглобулинового домена VISTA человека. Остатки гистидина изображены в виде следов шариков и палочек.

На **фиг. 2A-B** показана модель, в которой остатки гистидина во внеклеточном домене VISTA обеспечивают селективность контррецепторов для кислого значения pH, а не физиологического значения pH. На **фиг. 2A** показано равновесие между отсутствием и наличием протонирования пиррольной аммониевой группы (NH) в гистидиновом остатке. pKa гистидина в растворе составляет 6,5, что указывает на то, что остатки гистидина с большей вероятностью будут протонированы при pH 6,5 и ниже и, таким образом, будут заряжены положительно, чем при более высоком значении pH. На **фиг. 2B** показана модель, в которой VISTA селективно взаимодействует с гликопротеиновым лигандом 1 P-селектина (PSGL-1) или другими контррецепторами и лигандами («VISTA-R») при кислом значении pH. Соответственно, связывание антитела с внеклеточным доменом VISTA при кислом значении pH, а не при физиологическом значении pH, может иметь решающее значение для ингибирования или модулирования активности VISTA.

На **фиг. 3** показан уровень поверхностной экспрессии VISTA (средняя интенсивность флуоресценции (MFI) окрашивания анти-VISTA антителами) на опухоль-инфильтрирующих макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, эффекторных Т-клетках CD4+, регуляторных Т-клетках CD4+, Т-клетках CD8+, природных клетках-киллерах (NK) и В-клетках. VISTA экспрессируется на многих инфильтрирующих опухоль лейкоцитах, особенно на миелоидных клетках. Микроокружение опухоли часто бывает закисленным, что позволяет VISTA воздействовать на контррецепторы и лиганды.

На **фиг. 4A-G** показано, что VISTA селективно связывается с лейкоцитами и с PSGL-1 при кислом значении pH, с небольшим связыванием или без связывания при нейтральном значении pH, и что это связывание может быть блокировано анти-VISTA антителом. На **фиг. 4A** слева показаны репрезентативные гистограммы связывания флуоресцентно-конъюгированного рекомбинантного мультимера VISTA с активированными Т-клетками человека CD4+. Закрашенные гистограммы от темно-серого до светлого показывают связывание при pH 7,0, 6,5, 6,4, 6,3, 6,1 и 6,0. Некоторые гистограммы помечены соответствующим значением pH. Связывание контрольного мультимера, не относящегося к VISTA, при pH 6,0 показано незаштрихованной гистограммой. Справа на графике показано

среднее значение MFI связывания мультимера VISTA (кружки) и контроля (треугольники) с активированными Т-клетками человека CD4+ от двух доноров при разных значения pH. На **фиг. 4B** показаны репрезентативные гистограммы связывания рекомбинантного мультимера VISTA с мононуклеарными клетками периферической крови (PBMC) при pH 6,0 и pH 7,4. Закрашенные гистограммы от темно-серого до светлого показывают связывание при pH 6,0 с B-клетками CD19+, Т-клетками CD4+, Т-клетками CD8+, NK-клетками CD56+ и моноцитами CD14+. Незаполненные гистограммы со сплошной границей и пунктирной границей показывают связывание при pH 7,4 с общим количеством лимфоцитов и моноцитов PBMC, соответственно. На **фиг. 4C** показано репрезентативное связывание рекомбинантного мультимера VISTA с активированными человеческими Т-клетками CD4+ в присутствии блокирующего анти-VISTA антитела (квадраты) или неспецифического в отношении VISTA контрольного антитела, соответствующего изотипу (кружки). Концентрации антител нанесены на график в логарифмической шкале. Также показаны нелинейные регрессии. Треугольник изображает фоновый сигнал от активированных Т-клеток CD4+ человека, которые не были окрашены рекомбинантными мультимерами VISTA. На **фиг. 4D** показаны репрезентативные графики двумерной проточной цитометрии связывания рекомбинантного мультимера VISTA при pH 6,0 с дефицитными по гепарансульфату клетками яичника китайского хомячка (CHO) (линия pGSD-677, American Type Culture Collection), которые были трансфицированы для экспрессии PSGL-1 человека. Связывание мультимера проводили в присутствии и в отсутствие блокирующего анти-VISTA антитела, показанного на фиг. 4C. Клетки, не окрашенные рекомбинантными мультимерами VISTA, показаны в качестве контроля. Окрашивание антитела PSGL-1 приведено по оси y, а окрашивание мультимера VISTA приведено по оси x. На **фиг. 4E** показаны репрезентативные гистограммы связывания рекомбинантного мышиного слитого белка VISTA-Fc со спленоцитами мыши при pH 6,0 и pH 7,4. Закрашенные гистограммы от темно-серого до светлого показывают связывание при pH 6,0 с Т-клетками CD8+, миелоидными клетками CD11b+ и Т-клетками CD4+. Незакрашенная гистограмма показывает связывание при pH 7,4 с общим количеством спленоцитов. На **фиг. 4F** и **G** показано, что мультимер VISTA связывается с моноцитами и нейтрофилами, соответственно, и делает это сильнее при pH 6,0, чем при pH 7,4.

На **фиг. 5A-D** показано, что VISTA опосредует супрессию Т-клеток и адгезию клетки с клеткой предпочтительно при кислом значении pH, и что оба эффекта можно обратить вспять с помощью блокирующего анти-VISTA антитела. На **фиг. 5A** показано репрезентативное образование конъюгата клетка: клетка при pH 6,0 и 7,0 между клетками 293T,

экспрессирующими hVISTA или контрольный вектор (по оси y), и клетками CHO, эндогенно экспрессирующими гепарансульфат клеточной поверхности, по оси x. На **фиг. 5B** приведен график частоты образования клеточных конъюгатов при pH 6,0 между одними и теми же клетками в присутствии блокирующего анти-VISTA антитела, неблокирующего анти-VISTA антитела или соответствующими изотипу неспецифическими для VISTA контрольными антителами. На **фиг. 5C** показаны репрезентативные графики люциферазной активности, генерируемой клетками Jurkat (линия Т-клеток человека), экспрессирующими репортер люциферазы NFkB, после совместного культивирования при различных pH с клетками 293T, экспрессирующими hVISTA, и одноцепочечным вариабельным фрагментом антитела против агониста Т-клеточного рецептора человека OKT3 («искусственные антигенпрезентирующие клетки»). К совместно культивируемым клеткам добавляли блокирующее анти-VISTA антитело (квадраты) или соответствующее изотипу неспецифическое для VISTA контрольное антитело (кружки). На **фиг. 5D** данные, показанные на фиг. 5A, представлены в виде кратного увеличения сигнала люциферазы при обработке анти-VISTA антителом по сравнению с контролем («величина эффекта»).

На **фиг. 6A-G** показано, что VISTA может быть обнаружен во внутриклеточных эндосомах, особенно в Rab11+ рециркулирующих эндосомах, и может рециркулировать на клеточную поверхность и обратно посредством эндосомального переноса. На **фиг. 6A** показана совместная локализация VISTA, Rab5 (маркер ранней эндосомы), Rab7 (маркер поздней эндосомы) и Rab11 (маркер рециркулирующей эндосомы) в клетках 293T, экспрессирующих VISTA человека. На **фиг. 6B** показана совместная локализация VISTA и Rab11 в моноцитах человека. Внутриклеточный VISTA локализован совместно с Rab11+ рециркулирующими эндосомами. Контрольное антитело, не связывающееся с VISTA, того же изотипа, что и антитело VISTA («cAb»), не показывает обнаруживаемое связывания моноцитов. На **фиг. 6C** показано связывание трех анти-VISTA антител с рекомбинантным VISTA при pH 7,4 (черный), 6,7 (темно-серый) и 6 (светло-серый). На **фиг. 6D** показана чувствительность клеточной линии острого миелоидного лейкоза (AML), экспрессирующей VISTA, к уничтожению одними и теми же анти-VISTA антителами 1 (перевернутые треугольники), 2 (кружки), 3 (квадраты) или не-VISTA-специфическим контрольным антителом (треугольники), несущим линкеры, чувствительные к катепсину B, и цитотоксические полезные нагрузки. Жизнеспособность клеток (Клеточный титр-Glo LU) нанесена по оси y, а концентрация антител нанесена по оси x. На **фиг. 6E** приведено сравнение связывания hVISTA анти-VISTA антителом 3 со сконструированным вариантом («VISTA mAb 3c»), который не проявляет нарушения

связывания при кислом значении pH. На **фиг. 6F** показан анализ конъюгата антитело-лекарственное средство, сравнивающий эффективность анти-VISTA антитела 3 (квадраты) и 3c (ромбы). **На фиг. 6G** показана схема переноса эндосом с VISTA, рециркулирующим на клеточную поверхность и обратно через ранние эндосомы и рециркулирующие эндосомы.

На **фиг. 7A-F** показано, как разрабатывали и подвергали скринингу библиотеки вариантов анти-VISTA антител с получением pH-селективных антител. На **фиг. 7A** показаны аминокислотные замены, которые были сделаны в CDR 3 VH клона P1-061029 анти-VISTA человека антитела (сокращенно '029) для создания библиотеки '029 для скрининга. Для того, чтобы потенциально улучшить связывание с богатой гистидином областью VISTA при кислом значении pH, в библиотеках разрешены замены отрицательно заряженных аминокислот аспартата и глутамата, а также pH-чувствительного гистидина. X=H, D или E. Последовательности, заключенные в квадратные скобки, были удалены из синтеза для того, чтобы избежать введения подверженностей. Всего было синтезировано 647 уникальных последовательностей HCDR3 P1-061029 с 1-2 мутациями. На **фиг. 7B** показана процедура многократного скрининга и отбора библиотеки '029 в отношении кислый pH-селективных вариантов антител. R обозначает раунд отбора. На **фиг. 7C** показаны репрезентативные двухмерные графики данных проточной цитометрии, показывающие пул вариантов после 9 раундов отбора. Связывание VISTA нанесено по оси y, а экспрессия вариантного антитела нанесена по оси x. Показаны данные связывания при различных концентрациях антител и значениях pH. На **фиг. 7D** показана диаграмма связывания P1-061029 и его клонов-потомков с VISTA человека при pH 6,0 и 7,4. На **фиг. 7E** показана диаграмма скоростей диссоциации P1-061029 и его клонов-потомков по отношению к VISTA человека при pH 6,0. На **фиг. 7F** показаны данные связывания SPR антител P1-068761, P1-068767 и P1-061029 с VISTA человека при pH 6,0 и pH 7,4.

На **фиг. 8A-F** показано селективная для кислого значения pH связывающая, блокирующая и эффекторная в отношении клеток активность антител VISTA P1-068761 и P1-068767. На **фиг.8A** и **фиг.8B** показана средняя интенсивность флуоресценции селективных для кислого значения pH антител P1-068761 (**фиг.8A**) и P1-068767 (**фиг.8B**), связывающихся с клетками Raji, эктопически экспрессирующими VISTA человека. Клетки окрашивали при приблизительно pH 6,0 (кружки, самая высокая кривая на фиг. 8A), 6,1 (квадраты, третья по высоте кривая), 6,2 (треугольники, вторая по высоте кривая), 6,4 (перевернутые треугольники, четвертая по высоте кривая при pH 6,1), 6,6 (ромбы, четвертая кривая снизу), 7,0 (кружки, третья кривая снизу), 7,2 (квадраты, вторая кривая снизу) и 8,1 (незакрашенные треугольники,

нижняя кривая на фиг. 8A). Связывание обнаруживали с помощью флуоресцентно конъюгированного вторичного антитела против IgG человека. На **фиг. 8C** показано P1-068767 (кружки) и совпадающее по изотипу неспецифическое контрольное антитело (треугольники), связывающиеся с клетками Raji, эктопически экспрессирующими VISTA человека, при концентрации 3125 нг/мл при различных pH. «pH_{50}» означает pH, при котором теряется 50% связывания P1-068767, и составляет приблизительно 6,6. На **фиг. 8D** показаны средние интенсивности флуоресценции (MFI) совпадающего по изотипу неспецифического контрольного антитела (закрашенные и незакрашенные кружки для pH 7,0 и 6,0, соответственно), анти-VISTA mAb 2 («контроль», см. фиг. 6C, закрашенные и незакрашенные квадраты при pH 7,0 и 6,0, соответственно), P1-068761 (закрашенные и незакрашенные треугольники для pH 7,0 и 6,0, соответственно) и P1-068767 (закрашенные и незакрашенные перевернутые треугольники для pH 7,0 и 6,0, соответственно), связывающихся с моноцитами человека. Связывание обнаруживали с помощью флуоресцентно конъюгированных вторичных антител против IgG человека. На **фиг. 8E** показано сопоставимое блокирование связывания рекомбинантного мультимера VISTA с активированными Т-клетками CD4+ человека при pH 6,0 с помощью P1-061029 (квадраты), P1-068761 (треугольники) и P1-068767 (перевернутые треугольники), в то время как неспецифичное для VISTA контрольное антитело (кружки) не блокировало связывание VISTA. На **фиг. 8F** показана сниженная эффективность P1-068761 (треугольники) и P1-068767 (перевернутые треугольники) в опосредовании антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) при физиологическом значении pH. Также показаны P1-061029 (квадраты), неспецифичное для VISTA антитело положительного контроля (кружки) и неспецифичное для VISTA антитело отрицательного контроля (ромбы). Специфический для NK-клеток лизис клеток-мишеней в процентах от общего количества клеток-мишеней нанесен по оси y, а концентрации антител нанесена по оси x. Также показаны нелинейные регрессии.

На **фиг. 9** показана усиленная фармакокинетика (PK) селективных для кислого значения pH анти-VISTA антител у яванских макак. На чертеже показаны концентрации антител в сыворотке в зависимости от времени у яванских макак, получавших антитело VISTA 2 («контроль», кружки, см. фиг. 6C), антитело VISTA 3 («чувствительные к кислому значению pH», квадраты, см. фиг. 6C) или P1-068767 (треугольники).

На **фиг. 10A и 10B** показаны связывающие эффекты мутаций в селективных для кислого значения pH анти-VISTA антителах '761 и '767. На фиг. 10A показаны кинетические данные связывания реверсионных мутантов P1-068761 при pH 7,4, pH 6,7 и pH 6,0 и расположение их

реверсионных мутаций относительно P1-068761. На фиг. 10B показаны кинетические данные связывания реверсионных мутантов P1-068767 при pH 7,4, pH 6,7 и pH 6,0 и расположение их реверсионных мутаций относительно P1-068767.

На **фиг. 11A-C** показано связывание эпитопов и картирование различных анти-VISTA антител. На фиг. 11A показана конкуренция за эпитоп VISTA для P1-068761 и P1-068767 по сравнению с контрольными антителами P1-061029 и VISTA. На фиг. 11B и 11C показаны эпитопы всех остатков блокирующего антитела hVISTA (фиг. 11B), как указано в таблице 14, по сравнению с неблокирующим антителом hVISTA (mAb1, фиг. 11C). Аминокислотные остатки 66(H) и 162(A) указаны для обозначения ориентации молекулы. Остатки гистидина показаны серым цветом, а остатки эпитопа — черным.

На **фиг. 12A-C** показаны данные капиллярной изоэлектрической фокусировки (icIEF) для следующих изображений: фиг. 12A: P1-061029, фиг. 12B: P1-068761 и фиг. 12C: P1-068767. Указаны изоэлектрическая точка основных видов (pI главная), а также маркеры pI.

На **фиг. 13A и B** показаны выравнивания вариабельных областей для клонов потомства '029 и '015. На фиг. 13A показано выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных областей '029 и его клонов-потомков. На фиг. 13B показано выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных областей '015 и его клонов-потомков.

На **фиг. 14** показано выравнивание последовательностей VH P1-068761 с заменами K16R и T84A и без них. Остатки, подчеркнутые двойным подчеркиванием, показывают положения 16 и 84 каркасных областей, а заштрихованные части показывают CDR.

На **фиг. 15A-O:** мышам C57BL6 дикого типа имплантировали опухоли MC38 и обрабатывали их несвязывающими соответствующими по изотипу контрольными антителами (черные квадраты), антителом, блокирующим мышиный VISTA, VISTA.10 (треугольники, направленные вверх), антителом, блокирующим мышиный PD-1 (квадраты) или комбинацией антител, блокирующих VISTA и PD-1 (треугольники, направленные вниз). Все антитела были мышиного изотипа IgG1-D265A (Fc-inert) (см. фиг. 15A-D.) Эти данные являются репрезентативными для трех независимых экспериментов. На фиг. 15A-D показаны объемы опухоли с течением времени. n = 10 на группу. «TF» обозначает мышей, которые отторгли свои опухоли. На фиг. 15E и F показана частота внутриопухолевых T-клеток CD8+ и T-клеток CD4+ через 7 дней после начала обработки. n = 5 на группу. Однофакторный анализ ANOVA с множественными сравнениями Даннета, P = 0,0001. На фиг. 15G и H показаны результаты для отдельных мышей, показанные на фиг. 15A-D. Фиг. 15I: Мышам с нокином VISTA и однопометникам дикого типа имплантировали опухоли MC38 и обрабатывали их

несвязывающими соответствующими по изотипу контрольными антителами (две верхние кривые (0/7 TF и 0/5 TF, отмеченные кружками и нисходящими треугольниками) или мышиным антителом, блокирующим PD-1 (две нижние кривые 0/5 TF и 5/8 TF, отмеченные квадратами и направленными вниз треугольниками). Медиана роста опухоли и количество мышей, у которых не было опухолей, (TF) в конце исследования по сравнению с общим числом мышей показаны рядом с каждой кривой исследования (например, 0/7 TF). Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. Столбики погрешностей отображают межквартильный диапазон. На фиг. 15J-M показаны объемы опухолей у мышей с нокином VISTA человека (KI), которым имплантированы опухоли MC38 и которых обработаны несвязывающими соответствующими по изотипу контрольными антителами (фиг. 15J), антителом, блокирующим мышиный PD-1 (фиг. 15K), комбинацией антитела, блокирующего мышиный PD-1, и неселективного в отношении pH антитела, блокирующего VISTA человека, P1-061029 (фиг. 15L), или комбинацией блокирующего мышиный PD-1 антитела и селективного к кислому значению pH антитела, блокирующего VISTA человека, P1-068767 (фиг. 15M). Все антитела были мышиного изотипа IgG1-D265A. Показаны объемы опухоли с течением времени. n = 5-8 в группе. Эти данные являются репрезентативными для одного независимого эксперимента. На фиг. 15N показаны концентрации сывороточных антител у мышей с KI VISTA человека и однопометных мышей дикого типа (WT) после внутривенной инъекции 5 мг/кг P1-061029 (WT, треугольники, направленные вниз, KI, квадраты) или P1-068767 (WT, треугольники, направленные вверх, KI, ромбы). Вычисленное среднее время пребывания в сыворотке (MRT) для P1-061029 и P1-068767 у мышей KI оценивается как 4,1 и 71 час, соответственно. n = 4 мыши KI и 1-2 мыши WT на антитело. Эти данные являются репрезентативными для одного эксперимента. На фиг. 15O показаны концентрации антител в сыворотке яванского макака после внутривенной инъекции 5 мг/кг VISTA.4 (кружки) или P1-068767 (квадраты). Вычисленное среднее время пребывания в сыворотке (MRT) для VISTA.4 и P1-061029 оценивается как 7,6 часа и 717 часов, соответственно. n = 1 макака на антитело. Эти данные являются репрезентативными для одного эксперимента. Столбики погрешностей отображают стандартную ошибку среднего значения, если не указано иное.

На **Фиг. 16A-C** показаны репрезентативные гистограммы внутриопухолевой экспрессии Т-клетками CD8+ PD-1 (фиг. 16A), LAG-3 (фиг. 16B) и TIM-3 (фиг. 16C) через 7 дней после начала лечения. Столбики погрешностей отображают стандартную ошибку среднего.

На **Фиг. 17A-C** показано, что VISTA связывается с PSGL-1 при кислом значении pH и что это взаимодействие блокируется антителами VISTA P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4. На фиг. 17A показаны сенсограммы связывания BLI для связывания P-селектина-Fc и VISTA-Fc с захваченным PSGL1 при pH 6,0 и pH 7,4. Фиг. 17B представляет собой гистограмму, показывающую, что антитела P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4 ингибируют связывание PSGL-1 с hVISTA. На фиг. 17C показана блокада антителом связывания VISTA-Fc с клетками CHO-PSGL-1 с помощью VISTA.4 (треугольники, направленные вверх) и анти-PSGL-1 антитела KPL-1 (кружки). Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. Столбики погрешностей отображают стандартную ошибку среднего.

На **Фиг. 18A-E** показаны изображения сокристаллической структуры P1-068767 Fab и hVISTA или (на фиг. 18E) неблокирующего антитела VISTA.5 и hVISTA. Домен IgV VISTA имеет необычное, богатое гистидином расширение его центрального ß-листа. Домен IgV VISTA был сокристаллизован с антигенсвязывающим фрагментом P1-068767 (Fab). Кристаллическую структуру комплекса VISTA + P1-068767 определяли с разрешением 1,6 Å. На фиг. 18A показана сокристаллическая структура домена IgV VISTA: P1-068767 Fab. На фиг. 18A показана общая структура домена IgV VISTA в комплексе с Fab P1-068767 (тяжелая цепь, темно-серая, легкая цепь, светло-серая). На фиг. 18B показано наложение доменов IgV VISTA и PD-L1. Гистидиновые остатки VISTA изображены в виде палочек. На фиг. 18B показано, что домен IgV VISTA обладает необычным расширением ß-листа, богатым гистидином. На фиг. 18C показана молекулярная поверхность эпитопа P1-068767 (светло-серая электростатическая поверхность), показанная с помощью кристаллической структуры VISTA + P1-068767. На фиг. 18C показано, что блокирующие антитела связываются с богатым гистидином расширением ß-листа VISTA. На фиг. 18D показано увеличенное изображение границы раздела между VISTA (нарисованная серая лента, с остатками эпитопов H121, H122 и H123, изображенными в виде палочки) и P1-068767 (изображенным в виде электростатической поверхности с остатками E100 и D102 в виде палочки). На фиг. 18D показано, что селективный для кислого pH P1-068767 связывает гистидины VISTA с кислыми остатками. На Фиг. 18E показано, что неблокирующее антитело VISTA.5 связывается с областью hVISTA, отличной от P1-068767.

На **Фиг. 19** показан эпитоп VISTA.4, определенный с помощью MS-HDX (кривая MS).

На **Фиг. 20** показано расположение эпитопа VISTA.4 в аминокислотной последовательности hVISTA на основании данных на фиг. 19. Остатки 57-68, 86-97 и 148-165, также выделенные на фиг. 19, выделены светло-серым текстом и подчеркнуты на фиг. 20.

На **Фиг. 21A и 21B** показано связывание мультимера VISTA с активированными человеческими Т-клетками CD4+ при pH 6,0 в присутствии антител VISTA.4 (треугольники), VISTA.5 (квадраты) и отсутствие связывания VISTA (контроль, кружки). На фиг. 21B показана блокирующая эффективность каждого антитела по отношению к неблокированным Т-клеткам. Однофакторный анализ ANOVA с множественными сравнениями Даннета, ***, P <0,001. Эти данные являются репрезентативными для более чем четырех независимых экспериментов. Столбики погрешностей отображают стандартную ошибку среднего.

На **Фиг. 22** показано, что антитела, которые блокируют связывание VISTA при кислом значении pH, являются функциональными. Влияние блокирующего антитела VISTA.4 (квадраты), неблокирующего антитела VISTA.5 (треугольники) и антитела, не связывающегося с VISTA (контроль, кружки), на пролиферацию (фиг. 22A) и продукцию интерферона-гамма (фиг. 22B) Т-клеток человека CD4+, совместно культивированных с клетками 293T, сконструированными для экспрессии VISTA и агониста TCR (293T-OKT3-VISTA). Однофакторный анализ ANOVA с множественными сравнениями Даннета, *, P <0,05. Эти данные являются репрезентативными для более чем четырех независимых экспериментов.

На **Фиг. 23** показано влияние блокады VISTA.4 на активацию Т-клеток Jurkat (путем измерения ингибирования NF-kB) после совместного культивирования с клетками 293T-OKT3-VISTA при различных значениях pH. Эти данные представляют собой совокупность трех независимых экспериментов.

На **Фиг. 24** показано влияние значения pH на подавление VISTA Т-клеток человека CD4+. Клетки стимулировали при указанном значении pH с помощью пластин, покрытых OKT3 и VISTA-Fc, в присутствии VISTA.4 (треугольники, направленные вверх), VISTA.5 (треугольники, направленные вниз) или не-VISTA-связывающего антитела (контрольное антитело, квадраты). Также показаны клетки, стимулированные планшетом, покрытым OKT3 и контрольным IgG (контроль VISTA, черные кружки) или без OKT3 (без OKT3, серый ромб). Эти данные являются репрезентативными для одного независимого эксперимента.

На **Фиг. 25 A-E** показано, что специфичность связывания VISTA : PSGL-1 определяется остатками гистидина и сульфотирозина. Как показано на фиг. 25A, рекомбинантные белки PSGL-1 19-mer-Fc человека продуцируются в клетках с представлением сиалированного антигена Lex или без него (SLX+ и SLX-, соответственно). Значения связывания BLI при pH 6,0 (белый) и 7,4 (черный) показаны для VISTA-Fc и P-селектина-Fc, как указано. Данные являются репрезентативными для одного независимого эксперимента. Как показано на фиг. 25B, гликопептиды PSGL-1 19-mer-Fc человека, полученные с представлением

сиалированного антигена Lex, разделяли на фракции с более чем 90% сульфатированием тирозина (sY-богатые) и менее 1% сульфатирования тирозина (sY-бедные). Значения связывания BLI при pH 6,0 (белый) и 7,4 (черный) показаны для VISTA-Fc и P-селектина-Fc, как указано. Эти данные являются репрезентативными для одного независимого эксперимента. Как показано на фиг. 25C-25D, человеческие рекомбинантные белки VISTA-Fc были получены с остатками гистидина в положениях 153-155, оставленными интактными (WT VISTA) или замененными аланином (мутант H2A), аспарагиновой кислотой (мутант H2D) или аргинином (мутант H2R). На фиг. 25C показаны величины связывания BLI для белков VISTA-Fc дикого типа и мутантных белков, связывающихся с захваченным PSGL-1 при pH 6,0 и 7,4. Эти данные являются репрезентативными для одного эксперимента. На фиг. 25D показано связывание VISTA-Fc с клетками CHO-PSGL-1 при pH 6,0 VISTA WT (кружки), мутанта H2A (квадраты), мутанта H2D (треугольники, направленные вниз) и мутанта H2R (треугольники, расположенные серыми вверх), а также контроля (ромбы). Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. На фиг. 25E показана компьютерная модель 19-мерного гликопептида PSGL-1 (вверху) в комплексе с границей раздела богатого гистидином лиганда VISTA (серые ленты, внизу). Остатки VISTA H98, H100, H153 и H154 отмечены. Также отмечены остатки Y46, Y48, E56, T57 и Y58 PSGL-1.

Фиг. 26A-F: На **фиг. 26A** показаны величины связывания BLI для GP1BA-his (квадраты) и PSGL-1 19-mer-Fc (кружки) с захватом VISTA-Fc при указанном значении pH. Эти данные являются репрезентативными для одного эксперимента. **На фиг. 26B** показаны гистограммы связывания мультимера VISTA с тромбоцитами человека. Связывание выполняли в присутствии контрольных антител, не связывающихся с VISTA, при pH 7,4 и pH 6,0, или блокирующего антитела VISTA.4 при pH 6,0. Также показаны неокрашенные тромбоциты (гистограмма, заполненная серым цветом). Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. На **фиг. 26C** показаны величины связывания BLI для связывания VSIG-3-Fc с захваченным VISTA-Fc при указанном значении pH. Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. На **фиг. 26D** показаны величины связывания BLI VSIG-3-Fc при указанных концентрациях, связывающего захваченный VISTA-Fc при pH 6,0. Конкуренцию обеспечивали только буфер (крайние левые столбцы), несвязывающие контрольные антитела, соответствующие изотипу, человеческий PSGL-1 19-mer-Fc, P1-061029, P1-061767 или VISTA.5 (крайний справа). Эти данные являются репрезентативными для одного независимого эксперимента. На **фиг. 26E** показано связывание VSIG-3-Fc с активированными T-клетками PBMC человека при pH 6,0

(кружки) или pH 7,4 (квадраты). Также показано связывание контрольного антитела, соответствующего изотипу, при pH 6,0 (черный ромб) и pH 7,4 (серый треугольник). Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. Столбики погрешностей отображают стандартную ошибку среднего. На **фиг. 26F** показаны величины связывания BLI для VISTA-Fc (слева) и связывания 19-mer-Fc PSGL-1 (справа) с захваченным VISTA-Fc при указанном значении pH. Эти данные являются репрезентативными для одного независимого эксперимента.

Фиг. 27A-F: На **фиг. 27A-D** показаны сенсограммы человека и яванского макака для антител VISTA.4 и P1-068767 при pH 7,4 (слева) и pH 6,0 (справа). Эти данные являются репрезентативными для двух независимых экспериментов. На **фиг. 27A:** Сенсорограммы VISTA человека для VISTA.4. На **фиг. 27B:** Сенсорограммы VISTA человека для P1-068767. На **фиг. 27C:** Сенсорограммы VISTA яванского макака для VISTA.4. На **фиг. 27D:** Сенсорограммы VISTA яванского макака для P1-068767. На **фиг. 27E** показаны уровни меченых антител P1-061029 или P1-068767 в различных органах, крови или опухоли у мышей с нокином VISTA человека, которым имплантировали опухоли MC38 и обрабатывали соответствующими антителами. На **фиг. 27F** показан рост опухоли у мышей, которым вводили только P1-061029 (слева, направленные вниз треугольники) или только P1-068767 (справа, направленные вверх треугольники). n = 16 на группу. Эти данные представляют собой совокупность двух независимых экспериментов. Столбики погрешностей отображают стандартную ошибку среднего.

На **фиг. 28** показаны результаты эксперимента, в котором мышам с нокином VISTA человека имплантировали опухоли MC38 и обрабатывали флуоресцентно меченым P1-061029 (слева) или P1-068767 (справа). Показана эффективность облучения ($\times 10^9$) в указанных органах через 51 час после инъекции. Эти данные являются репрезентативными для одного эксперимента.

На **фиг. 29A-C** показаны результаты анализов SPR связывания анти-hVISTA антител с hVISTA. На **фиг. 29A** показано относительное связывание hVISTA (%Rmax) при pH 6,0 (черные столбцы) и pH 7,4 (серые столбцы) с помощью SPR реверсионных мутантов P1-068744 по сравнению со связыванием родительского антитела P1-061015. На **фиг. 29B** показано относительное связывание hVISTA (%Rmax) при pH 6,0 (черные столбцы) и pH 7,4 (серые столбцы) с помощью SPR реверсионных мутантов P1-068748 по сравнению со связыванием родительского антитела P1-061015. На **фиг. 29C** представлено обобщение результатов выравнивания CDR тяжелой цепи антитела. Выделенные аминокислотные остатки P1-068744

и P1-068748, выделенные жирным шрифтом, представляют собой те остатки, реверсия которых обратно к соответствующим остаткам в P1-061015 сохраняла pH-селективность и улучшала k_d при pH 6,0 по сравнению с антителами P1-068744 или P1-068748. Аминокислотные остатки, подчеркнутые двойным подчеркиванием, представляют собой те остатки, реверсия которых обратно к соответствующим остаткам в P1-061015 вызвала потерю pH-селективности P1-068744 или P1-068748, и, следовательно, являются важными остатками в этих антителах для pH-селективного связывания с hVISTA. Аминокислотные остатки с зубчатым подчеркиванием представляют собой те остатки, реверсия которых обратно к соответствующим остаткам в P1-061015 нарушила кинетику и/или связывание P1-068744 или P1-068748 с hVISTA, и поэтому являются важными остатками в этих антителах для связывания с hVISTA. Показаны альтернативные названия отмеченных аминокислотных остатков в антителах P1-068744 и P1-068748.

На **фиг. 30A-D** показаны результаты испытаний связывания анти-hVISTA антител (10 мкг/мл) с клетками 293T, сконструированными для экспрессии внеклеточного домена hVISTA в буфере HBSS/MES при pH 6,0 (черные столбцы) и pH 7,4 (белые столбцы). Результаты представлены в виде процента связывания, нормализованного относительно связывания P1-061029, которое принято за 100%. На **фиг. 30A**, **30B**, **30C** и **30D** показаны результаты для определенного набора антител, как показано под каждой гистограммой.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

В настоящем документе использование «или» означает «и/или», если не указано иное. В контексте пункта формулы изобретения с множественной зависимостью использование «или» относится к более чем одному предыдущему независимому или зависимому пункту формулы изобретения только в качестве альтернативы. Термины «содержащий», «включающий» и «имеющий» могут использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо. Согласно настоящему изобретению «выделенная» молекула представляет собой молекулу, которая была удалена из ее естественной среды. Таким образом, термин «выделенная» не обязательно отражает степень, до которой молекула была очищена.

Термин «полипептид» относится к полимеру аминокислотных остатков и не ограничивается минимальной длиной. «Белок» может содержать один или несколько полипептидов. Такие полимеры аминокислотных остатков могут содержать природные или неприродные аминокислотные остатки и включают без ограничения пептиды, олигопептиды,

димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. Под это определение подпадают как полноразмерные белки, так и их фрагменты. Термины также включают модификации полипептида после экспрессии, например, гликозилирование, сиалирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. Кроме того, для целей настоящего изобретения «полипептид» или «белок» относится к полипептиду или белку, соответственно, которые включают модификации, такие как делеции, добавления и замены (обычно консервативные по своей природе), в нативной последовательности, до тех пор, пока белок сохраняет желаемую активность. Эти модификации могут быть преднамеренными, например, в результате направленного мутагенеза, или могут быть случайными, например, в результате мутаций хозяев, которые продуцируют белки, или ошибок при амплификации ПЦР. Белок может содержать два или более полипептида.

«VISTA» является аббревиатурой для белка супрессора активации Т-клеток, содержащего V-домен иммуноглобулина, который является членом семейства B7 регуляторов иммунных контрольных точек. VISTA также известен как гомолог PD-1 (PD1H), B7-H5, C10orf54, дифференцировка ESC-1 (Dies-1), предшественник рецептора тромбоцитов Gi24 и домен смерти 1α (DD1α). Термин «hVISTA» или «huVISTA» в настоящем документе относится к человеческому белку VISTA. Аминокислотная последовательность hVISTA, включая ее сигнальный пептид, представлена в SEQ ID NO:1, тогда как последовательность без сигнального пептида представлена в SEQ ID NO:2 (см. Таблицу последовательностей ниже). Внеклеточный домен или «ECD» VISTA или «VISTA-ECD» относится к части белка VISTA, расположенной во внеклеточном пространстве, которая, в случае hVISTA, включает аминокислоты 1-162 SEQ ID NO:2 (см. также фиг. 1B.). Часть «домен IgV» hVISTA содержит остатки 5-135 SEQ ID NO:2.

Термин «лидерный пептид» или «лидерная последовательность» относится к последовательности аминокислотных остатков, расположенных на N-конце полипептида, которая способствует секреции полипептида из клетки млекопитающего. Лидерная последовательность может быть расщеплена при экспорте полипептида из клетки млекопитающего с образованием зрелого белка. Лидерные последовательности могут быть природными или синтетическими, и они могут быть гетерологичными или гомологичными по отношению к белку, к которому они присоединены.

Термин «антитело» или «Ab» используется в настоящем документе в самом широком смысле и охватывает различные структуры антител, включая без ограничения моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например,

биспецифические антитела) и фрагменты антител, если они проявляют желаемую антигенсвязывающую активность. В контексте настоящего изобретения термин относится к молекуле, содержащей по меньшей мере определяющую комплементарность область (CDR) 1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и по меньшей мере CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом молекула способна к связыванию с антигеном. Термин антитело включает без ограничения фрагменты, способные связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab' и $(Fab')_2$. Термин антитело также включает без ограничения химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела и антитела различных видов, таких как мыши, яванские макаки и *т.д.*

Термин «тяжелая цепь» или «HC» относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область тяжелой цепи с лидерной последовательностью или без нее. Согласно некоторым вариантам осуществления тяжелая цепь содержит по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи. Термин «полноразмерная тяжелая цепь» относится к полипептиду, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее, а также с С-концевым лизином (К) или без него.

Термин «вариабельная область тяжелой цепи» или «VH» относится к области, содержащей определяющую комплементарность область тяжелой цепи (CDR) 1, каркасную область (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3 тяжелой цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления вариабельная область тяжелой цепи также содержит по меньшей мере часть FR1 и/или по меньшей мере часть FR4. Как указано ниже, согласно некоторым вариантам осуществления CDR1 тяжелой цепи содержит остатки 26-35 VH SEQ ID NO, как раскрыто в настоящем документе, CDR2 тяжелой цепи содержит остатки 50-66 VH SEQ ID NO, как раскрыто в настоящем документе, и CDR3 тяжелой цепи содержит остатки 99-110 VH SEQ ID NO, как раскрыто в настоящем документе. Согласно другим вариантам осуществления, если указано, CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам по Кабату 31-35, CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам по Кабату 50 – 65, и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам по Кабату 95 - 102. *См., например*, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.). Согласно некоторым вариантам осуществления CDR тяжелой цепи являются такими, как указано в настоящем документе, например, в таблице последовательностей ниже или в таблице 2.

Термин «легкая цепь» или «LC» относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область легкой цепи с лидерной последовательностью или без нее.

Согласно некоторым вариантам осуществления легкая цепь содержит по меньшей мере часть константной области легкой цепи. Термин «полноразмерная легкая цепь» относится к полипептиду, содержащему вариабельную область легкой цепи и константную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее.

Термин «вариабельная область легкой цепи» или «VL» относится к области, содержащей CDR1, FR2, HVR2, FR3 и HVR3 легкой цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления вариабельная область легкой цепи также содержит FR1 и/или FR4. Как указано ниже, согласно некоторым вариантам осуществления CDR1 легкой цепи содержит остатки 24-35 VL SEQ ID NO, как раскрыто в настоящем документе, CDR2 легкой цепи содержит остатки 51-57 VL SEQ ID NO, как раскрыто в настоящем документе, а CDR3 легкой цепи содержит остатки 90-98 VL SEQ ID NO, как раскрыто в настоящем документе. Согласно другим вариантам осуществления, если указано, CDR1 легкой цепи соответствует остаткам по Кабату 24 – 34, CDR2 легкой цепи соответствует остаткам по Кабату 50 – 56, и CDR3 легкой цепи соответствует остаткам по Кабату 89 - 97. *См., например*, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.). Согласно некоторым вариантам осуществления CDR легкой цепи являются такими как указано в настоящем документе, например, в таблице последовательностей.

«Химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи получена из определенного источника или вида, тогда как остальная часть тяжелой и/или легкой цепи получена из другого источника или вида. Согласно некоторым вариантам осуществления химерное антитело относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну вариабельную область первого вида (например, мыши, крысы, яванского макака и *т.д.*) и по меньшей мере одну константную область второго вида (например, человека, яванского макака и т.д.). Согласно некоторым вариантам осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну мышиную вариабельную область и по меньшей мере одну человеческую константную область. Согласно некоторым вариантам осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область яванского макака и по меньшей мере одну константную область человека. Согласно некоторым вариантам осуществления все вариабельные области химерного антитела относятся к первому виду, а все константные области химерного антитела относятся к второму виду.

«Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором по меньшей мере одна аминокислота в каркасной области нечеловеческой вариабельной области заменена соответствующей аминокислотой из человеческой вариабельной области. Согласно

некоторым вариантам осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере одну человеческую константную область или ее фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления гуманизированное антитело представляет собой Fab, scFv, $(Fab')_2$ *и т.д.*

В контексте настоящего изобретения термин «антитело человека» относится к антителам, продуцируемым у людей, антителам, продуцируемым у животных, отличных от человека, которые содержат гены иммуноглобулинов человека, таким как XenoMouse®, и антителам, отобранным с использованием способов in vitro, таких как фаговый дисплей, где состав антител основан на последовательностях человеческого иммуноглобулина.

В контексте настоящего изобретения термин «антитело VISTA» или «анти-VISTA антитело» относится к антителу, которое специфически связывается с VISTA по меньшей мере в некоторых условиях, таких как кислое значение pH. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может представлять собой «антитело huVISTA» или «анти-huVISTA антитело», что указывает на то, что оно специфически связывается с человеческим белком VISTA по меньшей мере в некоторых условиях, таких как кислое значение pH. Антитело VISTA, которое специфически связывается с внеклеточным доменом (ECD) VISTA, например, может быть названо «антитело VISTA-ECD».

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело, как раскрыто в настоящем документе, может содержать одну или несколько «консервативных замен» по сравнению с конкретной указанной последовательностью. В контексте настоящего изобретения «консервативные аминокислотные замены» относятся к заменам аминокислотного остатка аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих подобные боковые цепи, включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Согласно определенным вариантам осуществления предполагаемый остаток заменимой аминокислоты в антителе согласно настоящему документу заменен другим остатком аминокислоты из того же семейства боковых цепей (например, основной, кислой, бета-разветвленной, ароматической, незаряженной полярной). Способы идентификации консервативных замен нуклеотидов и аминокислот,

которые не устраняют связывание антигена, описаны, например, в Brummell *et al.*, *Biochem*. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi *et al. Protein Eng*. 12(10):879-884 (1999); и Burks *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997)).

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с VISTA с более высокой аффинностью при кислом значении pH, чем при нейтральном и/или физиологическом pH. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с VISTA с более высокой аффинностью при кислом значении pH и может связываться только незначительно или неспецифически при нейтральном и/или физиологическом значении pH.

«K_D» или «константа диссоциации» для связывания антитела с белком, например, белком VISTA-ECD, представляет собой меру аффинности или специфического связывания антитела с белком, например, белком VISTA-ECD. Более низкая K_D указывает на улучшенное связывание или аффинность по сравнению с более высокой K_D . K_D состоит из соотношения между «скоростью диссоциации», или $k_{off,}$ или k_d, и «скоростью ассоциации», или $k_{on,}$ или k_a для антитела и полипептида. Скорость диссоциации и скорость ассоциации представляют собой скорости, с которыми два партнера по связыванию связываются и диссоциируют в системе. Таким образом, более медленная скорость диссоциации, при которой скорость ассоциации остается примерно постоянной, приводит к более высокой общей аффинности и, следовательно, к более низкой K_D. В контексте настоящего изобретения k_{off} определенного значения «или менее» указывает, что k_{off} или «скорость диссоциации» является такой, как указано, или меньше, чем указанная скорость.

Термины «специфическое связывание» или «специфически связывается» или аналогичные термины означают, что K_D для связывания двух полипептидов, таких как антитело и его полипептид-мишень, меньше, чем было бы в случае между двумя случайными полипептидами, существующими при одних и тех же условиях. Иными словами, K_D меньше, чем посредством неспецифической агрегации полипептидов в системе.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при определенном значении pH или диапазоне pH. В контексте настоящего изобретения «кислотное» значение pH в общем относится к pH менее 7,0, «основное» значение pH обычно относится к pH выше 7,0, а «нейтральное значение» pH обычно относится к pH приблизительно 7,0. В контексте настоящего изобретения «физиологическое значение pH» относится к pH в нормальных (т.е. не раковых) физиологических состояниях, например, от 7,35 до 7,45 или от 7,3 до 7,4, например

приблизительно 7,4. Такие фразы, как «связывание в кислых условиях» или «связывание в физиологических условиях» и т.п., используемые в настоящем документе в контексте связывания двух молекул, таких как VISTA и партнер по связыванию VISTA или VISTA и Т-клетка, относятся к связыванию при кислом значении pH и связыванию при физиологическом значение pH, соответственно.

При ссылке на антитело, которое «блокирует связывание» или «ингибирует связывание» лиганда (или рецептора) или конкурирующего антитела с рецептором (или лигандом) отдельно или на клетке, связывание блокируется, если наблюдается общее снижение, которое является статистически значимым по сравнению с контролем, например, общее снижение на 50% или более, например, общее снижение на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. Например, «блокирующее анти-VISTA антитело» представляет собой такое антитело, которое может блокировать связывание VISTA с PSGL-1 или другим лигандом или рецептором VISTA или протеогликанами гепарансульфата по меньшей мере в некоторых условиях, таких как кислое значение pH.

«Предпочтительно накапливает» или «предпочтительно накапливается», когда речь идет о накоплении антитела в опухолях у пациента, которому вводят антитело, по сравнению с накоплением в органе или ткани, например, в крови пациента, относится по меньшей мере к 50%, 75%, 100% (т.е. 2-кратное), 5-кратному или более накоплению в опухолях по сравнению с накоплением в органе или ткани. Например, антитело, селективно связывающееся при кислом значении pH, накапливается в опухолях субъекта по меньшей мере в два раза выше, чем его накопление в крови.

В контексте настоящего изобретения «модель опухоли» относится к доклиническому анализу *in vivo*, который можно использовать для изучения биологической активности антитела VISTA-ECD, и включает системы анализа ксенотрансплантата или нативной мышиной опухоли. В некоторых случаях модель опухоли может позволить отслеживать размер или рост опухоли при лечении антителом и/или отслеживать присутствие в опухоли иммунных клеток, таких как определенные типы Т-клеток или NK-клеток для того, чтобы определить, вызвало ли антитело или усилило ли антитело иммунный ответ.

В контексте настоящего изобретения термин «иммуностимулирующий агент» относится к молекуле, которая стимулирует иммунную систему, действуя либо в качестве агониста иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, либо действуя в качестве антагониста иммуноингибирующей молекулы, включая коингибирующую молекулу. Иммуностимулирующая молекула или иммуноингибирующая молекула может

представлять собой регулятор контрольной точки иммунного ответа, такой как VISTA, или другой член семейства B7, или другую молекулу, как описано ниже. Иммуностимулирующий агент может быть биологическим, таким как антитело или фрагмент антитела, другой белок или вакцина, или может быть низкомолекулярным лекарственным средством. «Иммуномостимулирующая молекула» включает рецептор или лиганд, который усиливает, стимулирует, индуцирует или иным образом «включает» иммунный ответ. Иммуностимулирующие молекулы, как определено в настоящем документе, включают костимулирующие молекулы. «Иммуноингибирующая молекула» включает рецептор или лиганд, который уменьшает, ингибирует, подавляет или иным образом «выключает» иммунный ответ. Иммуноингибирующие молекулы, как определено в настоящем документе, включают коингибирующие молекулы. Такие иммуностимулирующие и иммуноингибирующие молекулы могут представлять собой, например, рецепторы или лиганды, обнаруживаемые на иммунных клетках, таких как Т- клетки, или обнаруживаемые на клетках, участвующих во врожденном иммунитете, таких как NK-клетки.

«Процент (%) идентичности аминокислотной последовательности» и «гомология» в отношении последовательности пептида, полипептида или антитела определяются как процент аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной последовательности пептида или полипептида, после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости, для достижения максимальной процентной идентичности последовательности, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание для целей определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN или MEGALIGNTM (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

Термины «триггер» или «усиление» относятся к инициации или усилению любого события (такого как связывание белкового лиганда) или к инициации или усилению любой биологической активности (такой как иммунный ответ) или фенотипической характеристики, или к инициации или усилению частоты, степени или вероятности этой активности или характеристики. «Триггер» или «усиление» означает запуск или усиление активности,

функции и/или количества по сравнению с эталоном. Не обязательно, чтобы запуск или усиление были завершены. Например, согласно определенным вариантам осуществления под «усилением» подразумевается способность вызывать общее увеличение на 20% или более. Согласно другому варианту осуществления под «усилением» подразумевается способность вызывать общее увеличение на 50% или более. Согласно еще одному варианту осуществления под «усилением» подразумевается способность вызывать общее увеличение на 75%, 85%, 90%, 95% или более.

Термины «ингибирование» или «ингибировать» в более общем смысле относятся к уменьшению или прекращению какого-либо события (такого как связывание белкового лиганда), или к уменьшению или прекращению любого фенотипического признака, или к уменьшению или прекращению частоты, степени или вероятность этой характеристики. «Уменьшать» или «ингибировать» означает уменьшать, ослаблять или останавливать активность, функцию и/или количество по сравнению с эталоном. Не обязательно, чтобы ингибирование или уменьшение были полными. Например, согласно определенным вариантам осуществления «уменьшать» или «ингибировать» означает способность вызывать общее снижение на 20% или более. Согласно другому варианту осуществления под «уменьшением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 50% или более. Согласно еще одному варианту осуществления под «уменьшением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 75%, 85%, 90%, 95% или более.

В контексте настоящего изобретения «лечение» охватывает любое введение или применение терапевтического средства для лечения заболевания у человека и включает ингибирование заболевания или прогрессирования заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания, ингибирование или замедление заболевания или его прогрессирования или одного или нескольких его симптомов, остановку его развития, частичное или полное облегчение заболевания или одного или нескольких его симптомов или предотвращение рецидива одного или нескольких симптомов заболевания.

Термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо в настоящем документе для обозначения человека.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или нарушения у субъекта, например, для частичного или полного облегчения одного или нескольких симптомов. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективное

количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата.

В контексте настоящего изобретения термин «рак» используется для обозначения группы клеток, которые демонстрируют аномально высокие уровни пролиферации и роста. Рак может быть доброкачественным (также называемым доброкачественной опухолью), предраковым или злокачественным. Раковые клетки могут быть солидными раковыми клетками или лейкемическими раковыми клетками. В контексте настоящего изобретения термин «рост опухоли» обозначает пролиферацию или рост клетки или клеток, которые содержат рак, что приводит к соответствующему увеличению размера или степени рака.

Примеры рака, подходящие для способов лечения согласно настоящему изобретению, включают без ограничения карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкемию. Более конкретные неограничивающие примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого (включая плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого), аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или рак матки, рак слюнных желез, рак почки, почечно-клеточный рак, рак печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, рак печени, рак головного мозга, рак эндометрия, рак яичек, холангиокарциному, рак желчного пузыря, рак желудка, меланому и различные виды рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

Введение «в комбинации с» одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (в одно и то же время) и последовательное (следующе одно за другим) введение в любом порядке.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, вспомогательному веществу состава или носителю, общепринятому в данной области техники для применения с терапевтическим средством, которые вместе составляют «фармацевтическую композицию» для введения субъекту. Фармацевтически приемлемый носитель нетоксичен для реципиентов при используемых дозах и концентрациях и совместим с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель подходит для

используемого состава. Например, если терапевтическое средство подлежит пероральному введению, носитель может представлять собой желатиновую капсулу. Если терапевтическое средство подлежит подкожному введению, носитель в идеале не раздражает кожу и не вызывает реакции в месте инъекции.

«Химиотерапевтическое средство» представляет собой химическое соединение, применимое для лечения рака. Примеры химиотерапевтических средств, которые можно вводить в способах, как раскрыто в настоящем документе, включают без ограничения алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид Cytoxan®, алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан, азиридины, такие как бензодопа, карбокон, метуредопа и уредопа, этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилоломеламин, ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон), камптотецин (включая синтетический аналог топотекан), бриостатин, каллистатин, CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин), криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8), доластатин, дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1), элеутеробин, панкратистатин, саркодиктин, спонгистатин, азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид мехлорэтамина оксида, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урацил иприт, нитромочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин, антибиотики, такие как ендииновые антибиотики например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма-1I и калихеамицин омега-I1 (см., например, Agnew, *Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)), динемицин, включая динемицин A, бисфосфонаты, такие как клодронат, эсперамицин, а также неокарзиностатин хромофор и родственные хромопротеиновые ендииновые антиобиотические хромофоры), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, Adriamycin® доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин, антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU), аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат,

птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин, аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, андрогены, такие как калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон, средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан, восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота, ацеглатон, альдофосфамидный гликозид, аминолевулиновую кислоту, энилурацил, амсакрин, бесстрабуцил, бисантрен, эдатраксат, дефамин, демеколцин, диазиквон, эльфорнитин, ацетат эллиптиния, эпотилон, этоглюцид, нитрат галлия, гидроксимочевину, лентинан, лонидаинин, майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины, митогуазон, митоксантрон, мопиданмол, нитраэрин, пентостатин, фенамет, пирарубицин, лосоксантрон, подофиллиновая кислота, 2-этилгидразид, прокарбазин, полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR), разоксан, ризоксин, сизофиран, спирогерманий, тенуазоновая кислота, триазиквон, 2,2',2"-трихлортриэтиламин, трихотецены (особенно Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангидин), уретаны, виндезин, дакарбазин, манмустин, митобронитол, митолактол, пипоброман, гацитозин, арабинозид («Ara-C»), циклофосфамид, тиотепа, таксоиды, например, паклитаксел Taxol® (Bristol- Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), не содержащий камфору Abraxane®, состав паклитексала в виде наночастиц, сконструированных на основе альбумина, (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois) и Taxotere® доксетаксел (Rhône- Poulenc Rorer, Antony, France), хлоранбуцил, Gemzar® гемцитабин, 6-тиогуанин, меркаптопурин, метотрексат, аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин, винбластин, платина, этопозид (VP-16), ифосфамид, митоксантрон, винкристин, Navelbine® винорелбин, новантрон, тенипозид, эдатрексат, дауномицин, аминоптерин, кселода, ибандронат, иринотекан (камптозар, CPT-11) (включая схему лечения иринотеканом с 5-FU и лейковорином), ингибитор топоизомеразы RFS 2000, дифторметиллорнитин (DMFO) ретиноиды, такие как ретиноевая кислота, капецитабин, комбретастатин, лейковорин (LV), оксалиплатин, включая схему лечения оксалиплатином (FOLFOX), ингибиотры PKC-альфа, Raf, H-Ras, EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®)) и VEGF-A, которые снижают пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных.

Дополнительные неограничивающие иллюстративные химиотерапевтические средства, которые можно вводить в способах, как раскрыто в настоящем документе, включают антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на рак,

такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая Nolvadex® тамоксифен), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и Fareston® торемифен, ингибиторы ароматазы, ингибирующие фермент ароматазу, регулирующий выработку эстрогенов в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглютетимид, Megase® мегестрола ацетат, Aromasin® экземестан, форместан, фадрозол, Rivisor® ворозол, Femara® летрозол и Arimidex® анастрозол, и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин, а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксолана нуклеозид цитозина), антисмысловые олигонуклеотиды, особенно те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в пролиферации абгерантных клеток, такие как, например, PKC-альфа, Ralf и H-Ras, рибозимы, такие как ингибитор экспрессии (*например*, Angiozyme® рибозим) и ингибитор экспрессии HER2, вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например вакцина Allovectin®, вакцина Leuvectin® и вакцина Vaxid®, Proleukin® rIL-2, ингибитор топоиомеразы 1 Lurtotecan®, Abarelix® rmRH и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных.

«Антиангиогенный агент» или «ингибитор ангиогенеза» относится к низкомолекулярному веществу, полинуклеотиду (включая, например, ингибирующую РНК (РНКи или миРНК)), полипептиду, выделенному белку, рекомбинантному белку, антителу или их конъюгатам или слитым белкам, которые ингибируют ангиогенез, васкулогенез или нежелательную сосудистую проницаемость прямо или косвенно. Необходимо отметить, что антиангиогенный агент включает такие агенты, которые связывают и блокируют ангиогенную активность ангиогенного фактора или его рецептора. Например, антиангиогенный агент, который можно вводить в способах, раскрытых в настоящем документе, может включать антитело или другой антагонист ангиогенного агента, например, антитела против VEGF-A (например, бевацизумаб (Avastin®)) или рецептора VEGF-A (например, рецептора KDR или рецептора Flt-1), ингибиторы анти-PDGFR, такие как Gleevec® (Imatinib Mesylate), малые молекулы, которые блокируют передачу сигналов рецептора VEGF (например, PTK787/ZK2284, SU6668, Sutent®/SU11248 (сунитиниба малат), AMG706 или описанные в, например, международной патентной заявке WO 2004/113304). Антиангиогенные агенты также включают нативные ингибиторы ангиогенеза, например, ангиостатин, эндостатин и т.д См., например, Klagsbrun and D'Amore (1991) *Annu. Rev. Physiol.* 53:217-39; Streit and Detmar (2003) *Oncogene* 22:3172-3179 (например, Таблица 3, в которой указана антиангиогенная терапия при злокачественной меланоме), Ferrara & Alitalo (1999) *Nature Medicine* 5(12):1359-

1364; Tonini *et al.* (2003) *Oncogene* 22:6549-6556 (например, таблица 2, в которой перечислены известные антиангиогенные факторы), и Sato (2003) *Int. J. Clin. Oncol.* 8:200-206 (например, в Таблице 1 перечислены антиангиогенные агенты, используемые в клинических испытаниях).

В контексте настоящего изобретения термин «ингибирующий рост агент» относится к соединению или композиции, которые ингибируют рост клетки (такой как клетка, экспрессирующая VEGF) либо *in vitro,* либо *in vivo.* Таким образом, ингибирующий рост агент, который можно вводить в способах, как раскрыто в настоящем документе, может представлять собой агент, который значительно снижает процент клеток (таких как клетки, экспрессирующие VEGF) в S-фазе. Примеры ингибирующих рост агентов, включают без ограничения агенты, которые блокируют развитие клеточного цикла (в месте, отличном от S-фазы), такие как агенты, которые вызывают остановку G1 и остановку M-фазы. Классические блокаторы M-фазы включают барвинок (винкристин и винбластин), таксаны и ингибиторы топоизомеразы II, такие как доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, этопозид и блеомицин. Те агенты, которые вызывают остановку G1, также переходят в остановку S-фазы, например, агенты, алкилирующие ДНК, такие как тамоксифен, преднизолон, дакарбазин, мехлорэтамин, цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил и ara-C. Дополнительную информацию можно найти в Mendelsohn and Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami *et al.* (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), например, стр. 13. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) являются противоопухолевыми лекарственными средствами, получаемыми из тиса. Доцетаксел (Taxotere®, Rhone-Poulenc Rorer), полученный из европейского тиса, является полусинтетическим аналогом паклитаксела (Taxol®, Bristol-Myers Squibb). Паклитаксел и доцетаксел способствуют сборке микротрубочек из димеров тубулина и стабилизируют микротрубочки, предотвращая деполимеризацию, что приводит к ингибированию митоза в клетках.

Термин «антинеопластическая композиция» относится к композиции, полезной для лечения рака, содержащей по меньшей мере одно активное терапевтическое средство. Примеры терапевтических средств включают без ограничения, например, химиотерапевтические средства, ингибирующие рост агенты, цитотоксические агенты, средства, используемые в лучевой терапии, антиангиогенные агенты, противораковые иммунотерапевтические средства, апоптотические агенты, антитубулиновые агенты и другие агенты для лечения рака, такие как анти-HER-2 антитела, анти-CD20 антитела, антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (например, ингибитор тирозинкиназы), ингибитор HER1/EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®), ингибиторы тромбоцитарного

фактора роста (например, Gleevec® (иматиниб мезилат)), ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), интерфероны, ингибиторы CTLA4 (например, анти-CTLA антитело ипилимумаб (YERVOY®)), PD-1 или ингибиторы PD-L1 (например, OPDIVO®, KEYTRUDA®, TECENTRIQ®, BAVENCIO®, IMFINZI®), ингибиторы TIM3 (например, анти-TIM3 антитела), цитокины, антагонисты (например, нейтрализующие антитела), которые связываться с одной или несколькими из следующих мишеней ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-бета, BlyS, APRIL, BCMA, CTLA4, TIM 3 или рецептор (рецепторы) VEGF, TRAIL/Apo2 и другие биологически активные и органические химические агенты и т.д. Их комбинации также включены в настоящее раскрытие.

Антитела, специфически связывающиеся с VISTA-ECD при кислом значении pH

Поскольку VISTA имеет большое количество остатков гистидина во внеклеточном домене (ECD), его укладка и общая структура, а также поверхность, доступная для связывания лигандов, таких как антитела, могут отличаться при кислом значении pH по сравнению с нейтральным значением pH, в частности при приблизительно pH 6,5, что является pK_a для гистидина. Поскольку микроокружение опухоли, как правило, является кислым, для связывания с VISTA в этом микроокружении может потребоваться, чтобы антитело специфично связывалось с VISTA при кислом значении pH, когда по меньшей мере некоторые из остатков гистидина на поверхности с большей вероятностью будут протонированы.

В приведенной ниже таблице последовательностей представлена аминокислотная последовательность человеческого VISTA (hVISTA) с сигнальным пептидом или без него (SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2 (зрелый hVISTA)), соответственно. Сигнальный пептид состоит из аминокислотных остатков 1-32 последовательности SEQ ID NO: 1. Внеклеточный домен (ECD) состоит из аминокислотных остатков 1-162 последовательности SEQ ID NO: 2. Домен IgV состоит из аминокислотных остатков 37-167 последовательности SEQ ID NO: 1 и аминокислотных остатков 5-135 последовательности SEQ ID NO: 2. Стволовая область состоит из аминокислотных остатков 172-194 последовательности SEQ ID NO: 1 и аминокислотных остатков 136-162 последовательности SEQ ID NO: 2, трансмембранный домен находится в области аминокислотных остатков 195-216 последовательности SEQ IDNO: и аминокислотных остатков 163-184 в SEQ ID NO: 2. Аминокислотный остаток 187 последовательности SEQ ID NO: 1 и 155 последовательности SEQ ID NO: 2 (полужирный и подчеркнутый) может представлять собой либо D, либо E, что представляет собой полиморфизм в hVISTA. Этот остаток выделен жирным шрифтом с подчеркиванием. Соответственно, SEQ ID NO:1 и SEQ

ID NO:2 охватывают оба человеческих полиморфизма по этому остатку. Остатки гистидина в ECD VISTA окрашены в серый цвет.

Антитела против VISTA (Ab) могут специфически связываться с VISTA-ECD и его фрагментами, например, содержащими домен IgV VISTA или область hVISTA, содержащую, например, аминокислоты 20–95, 20–70, 35–70, 35. -95, 35-127 или 37-125 последовательности SEQ ID NO: 2, при кислом значении pH. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 7,0. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 6,8. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 6,5. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 6,3. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 6,0. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 5,8. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 5,5. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 5,3. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, которое составляет менее pH 5,0.

Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при pH в диапазоне pH 5,0-pH 7,0. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при pH в диапазоне pH 5,0- pH 6,5. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при pH в диапазоне pH 5,0-pH 6,0. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при pH в диапазоне pH 5,5-pH 7,0. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при pH в диапазоне pH 5,5-pH 6,5. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD при pH в диапазоне pH 6,0-6,5.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые связываются с белком VISTA-ECD, таким как hVISTA-ECD, или его фрагментами, содержащими домен IgV VISTA или область hVISTA, содержащую, например, аминокислоты 20-95, 20-70 35-70, 35-95, 35-127

или 37-125 последовательности SEQ ID NO:2, при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-6} M или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-7} M или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-8} M или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-9} M. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-10} M или менее. Например, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые связываются с белком VISTA-ECD в диапазоне pH 6,0-6,5 с K_D 10^{-6} M или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-7} M или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-8} M или менее. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-9} M. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела связываются с K_D 10^{-10} M или менее. Например, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее, например, в диапазоне pH 6,0-6,5, с K_D 10^{-7} M или менее. Кроме того, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее, например, в диапазоне pH 6,0-6,5, с K_D 10^{-8} M или менее. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее, например, в диапазоне pH 6,0-6,5, с K_D 10^{-9} M или менее.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые связываются с белком VISTA-ECD, таким как hVISTA-ECD, или его фрагментами, содержащими домен IgV VISTA или область hVISTA, содержащую, например, аминокислоты 20-95, 20-70 35-70, 35-95, 35-127 или 37-125 последовательности SEQ ID NO:2, например, при pH 6,5 или менее, с k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 10^{-4} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 2×10^{-4} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 5×10^{-4} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют $k_{off}\times7$ 10^{-4} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 2×10^{-3} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 5×10^{-3} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 7×10^{-3} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 10^{-2} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитела имеют k_{off} 10^{-1} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Например, антитело может специфически связываться белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Антитело может специфически связываться с белком hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C. Кроме того, антитело может специфически связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с k_{off} 10^{-2} c^{-1} или менее при либо 25°C, либо при 37°C.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые связываются с белком VISTA-ECD, таким как hVISTA-ECD, или его фрагментами, содержащими домен IgV VISTA или область hVISTA, содержащую, например, аминокислоты 20-95, 20-70 35-70 или 35-95, 35-95, 35-127 или 37-125 последовательности SEQ ID NO:2, например, при pH 6,5 или менее, с (i) K_D 10^{-6} M или менее, 10^{-7} M или менее, 10^{-8} M или менее, 10^{-9} M или менее, или 10^{-10} M или менее и (ii) скоростью k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее, 10^{-4} (или 2, 5 или 7 10^{-4}) c^{-1} или менее, 10^{-3} (или 2, 5 или 7 10^{-4}) c^{-1} или менее, 10^{-2} c^{-1} или менее, или 10^{-1} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-2} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-3} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-2} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-4} (или 2, 5 или 7 10^{-4}) c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-5} (или 2, 5 или 7 10^{-5}) c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} M или менее и скоростью k_{off} 10^{-4} (или 2, 5 или 7 10^{-4})c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} M или менее

и скоростью k_{off} 10^{-5} (или 2, 5 или 7 10^{-5}) $с^{-1}$ или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые связываются с белком, например, при pH 6,5 или менее, с k_{on} 10^4 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым таким вариантам осуществления антитела могут связываться с k_{on} 10^5 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше. Согласно некоторым таким вариантам осуществления антитела могут связываться с k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше. Согласно некоторым таким вариантам осуществления антитела могут связываться с k_{on} 10^7 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше. Например, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с ECD hVISTA при pH 6,5 или менее с k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые связываются с белком VISTA-ECD, например, при pH 6,5 или менее, с (i) K_D 10^{-6} М или менее, 10^{-7} М или менее, 10^{-8} М или менее, 10^{-9} М или менее или 10^{-10} М или менее и (ii) k_{on} 10^4 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, 10^5 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, 10^7 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} М или менее и скоростью k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} М или менее и скоростью k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} М или менее и скоростью k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, антитело может связываться с hVISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} М или менее и скоростью k_{on} 10^6 $М^{-1}$ $с^{-1}$ или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} М или менее, а также с k_{off} 10^{-5} $с^{-1}$ или менее, 2 10^{-5} $с^{-1}$ или менее, 5 10^{-5} $с^{-1}$ или менее, 7 10^{-5} $с^{-1}$ или менее, 10^{-4} $с^{-1}$ или менее, 2 10^{-4} $с^{-1}$ или менее, 5 10^{-4} $с^{-1}$ или менее, 7 10^{-4} $с^{-1}$ или менее, 10^{-3} $с^{-1}$ или менее, 2 10^{-3} $с^{-1}$ или менее, 5 10^{-3} $с^{-1}$ или менее, 7 10^{-3} $с^{-1}$ или менее, 10^{-2} $с^{-1}$ или менее, или 10^{-1} $с^{-1}$ или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} М или менее, а также с k_{off} 10^{-5} $с^{-1}$ или менее, 10^{-4} $с^{-1}$ или менее, 10^{-3} $с^{-1}$ или менее, 10^{-2} $с^{-1}$ или менее, или 10^{-1} $с^{-1}$ или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым таким вариантам

осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-10} M или менее, а также с k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее, 10^{-4} c^{-1} или менее, 10^{-3} c^{-1} или менее, 10^{-2} c^{-1} или менее, или 10^{-1} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} M или менее, а также с k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее, а также с k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} M или менее, а также с k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым таким вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-10} M или менее, а также с k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-7} M или менее, а также с k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее, 10^{-4} c^{-1} или менее, 10^{-3} c^{-1} или менее, 10^{-2} c^{-1} или менее, или 10^{-1} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C, и k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-8} M или менее, а также с k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее, 10^{-4} c^{-1} или менее, 10^{-3} c^{-1} или менее, 10^{-2} c^{-1} или менее, или 10^{-1} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C, и k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-9} M или менее, а также с k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее, 10^{-4} c^{-1} или менее, 10^{-3} c^{-1} или менее, 10^{-2} c^{-1} или менее, или 10^{-1} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C, и k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым таким вариантам осуществления антитело может связываться с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или менее с K_D 10^{-10} M или менее, а также с k_{off} 10^{-5} c^{-1} или менее, 10^{-4} c^{-1} или менее, 10^{-3} c^{-1} или менее, 10^{-2} c^{-1}

или менее, или 10^{-1} c^{-1} или менее, как измерено, например, при 25°C или при 37°C, и k_{on} 10^4 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^5 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^6 M^{-1} c^{-1} или выше, 10^7 M^{-1} c^{-1} или выше, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Как также указано выше, согласно некоторым вышеуказанным вариантам осуществления белок VISTA-ECD представляет собой hVISTA-ECD или представляет собой часть hVISTA-ECD, такую как, например, домен IgV. Согласно некоторым вышеуказанным вариантам осуществления антитело может специфически связываться с эпитопом, содержащим аминокислоты 20-95 последовательности SEQ ID NO:2. Согласно некоторым вышеуказанным вариантам осуществления антитело может специфически связываться с эпитопом, содержащим аминокислоты 20-70 последовательности SEQ ID NO:2. Согласно некоторым вышеуказанным вариантам осуществления антитело может специфически связываться с эпитопом, содержащим аминокислоты 35-95 последовательности SEQ ID NO:2. Согласно некоторым вышеуказанным вариантам осуществления антитело может специфически связываться с эпитопом, содержащим аминокислоты 35-70 последовательности SEQ ID NO:2. Согласно некоторым вариантам осуществления выше эпитоп представляет собой трехмерный эпитоп, который содержит не только одну из вышеуказанных частей SEQ ID NO:2 из остатков 20-95, 20-70, 35-95 или 35-70, но также и другую часть SEQ ID NO:2, такую как остатки 95-105 последовательности SEQ ID NO:2. Согласно определенным вариантам осуществления антитело связывается с эпитопом hVISTA, с которым связывается антитело, описанное в WO2015/097536. Например, антитело может конкурировать или перекрестно конкурировать за связывание с hVISTA с антителом, раскрытым в WO2015/097536. Согласно определенным вариантам осуществления антитело связывается с конформационным эпитопом VISTA человека. Согласно определенным вариантам осуществления антитело связывается с конформационным эпитопом, который содержит или присутствует внутри остатков 103-111 последовательности SEQ ID NO: 2 и 136-146 последовательности SEQ ID NO:2 для VISTA человека. Согласно определенным вариантам осуществления антитело связывается с конформационным эпитопом, который содержит или присутствует внутри остатков 24-36, 54-65, и 100-102 последовательности SEQ ID NO:2 для VISTA человека. Согласно определенным вариантам осуществления антитело связывается с конформационным эпитопом, который содержит аминокислотные остатки в петле FG VISTA человека. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело связывается с полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 и/или 37-125 последовательности SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело

связывается с полипептидом VISTA ECD или его частью, содержащей аминокислотные остатки 350-127 последовательности SEQ ID NO: 2, но антитело не связывается или связывается со сниженной аффинностью с полипептидом VISTA ECD или его частью, содержащей аминокислотную замену, где замена (1) представляет собой замену одного из следующих аминокислотных остатков: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127 в SEQ ID NO: 2, или (2) представляет собой замену одного из следующих аминокислотных остатков: Y37, T39, R54, F62, Q63, H66, L115, V117, I119, S124 или E125. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-VISTA антитело имеет такие же характеристики связывания (или, по существу, такие же характеристики связывания), что и описанное в настоящем документе антитело, например, как указано в примерах и/или в формуле изобретения

Некоторые из вышеуказанных антител могут проявлять различную аффинность связывания с белками VISTA-ECD в зависимости от значения pH. Определенные антитела, специфически связывающиеся с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или ниже, также специфически связываются с белком VISTA-ECD при нейтральном и/или щелочном значении pH с аналогичной аффинностью (т.е. они являются «связывающими веществами»). Например, некоторые такие антитела могут связываться с белком VISTA-ECD с K_D 10^{-7} M или менее при как pH 6,5, так и при pH 7,0 (при постоянной температуре, например, 25°C или при 37°C), так что K_D при pH 6,5 находится в пределах 1,5-кратного K_D при pH 7,0. Некоторые такие антитела могут связываться с белком VISTA-ECD с K_D 10^{-8} M или менее при как pH 6,5, так и при pH 7,0 (при постоянной температуре, например, 25°C или при 37°C), так что K_D при pH 6,5 находится в пределах 1,5-кратного K_D при pH 7,0. Некоторые такие антитела могут связываться с hVISTA-ECD с K_D 10^{-8} M или менее при как pH 6,5, так и при pH 7,0 (при постоянной температуре, например, 25°C или при 37°C), так что K_D при pH 6,5 находится в пределах 1,5-кратного K_D при pH 7,0.

Определенные антитела, специфически связывающиеся с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или менее, могут связывать белок VISTA-ECD в нейтральных, физиологических и/или щелочных условиях с более низкой аффинностью («чувствительные к pH связывающие вещества» или «чувствительные к pH антитела»). Определенные антитела, специфически связывающиеся с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или менее, могут иметь незначительное, например, почти неопределяемое, связывание с белком VISTA-ECD в нейтральных, физиологических и/или щелочных условиях. Например, согласно некоторым вариантам осуществления антитела могут связываться с белком VISTA-

ECD с K_D 10^{-8} М или менее при pH 6,5 и с K_D более 10^{-8} М при pH 7,0 и/или pH 7,4. Согласно некоторым таким вариантам осуществления антитела могут связываться с белком VISTA-ECD с K_D 10^{-8} М или менее при pH 6,5 и с K_D при pH 7,0 и/или pH 7,4, что составляет более чем в 1,5 раза больше, чем при pH 6,5. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к pH-чувствительному антителу, которое специфически связывается с белком VISTA-ECD с K_D, которая в по меньшей мере 1,5 раза, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз, 300 раз, 500 раз, 1000 раз или 5000 раз ниже при pH 6,5, чем при pH 7,0 (при постоянной температуре, например, 25°C или при 37°C). Например, в некоторых случаях антитело связывается с белком VISTA-ECD с K_D, которая в по меньшей мере 1,5 раза, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз, 300 раз, 500 раз, 1000 раз или 5000 раз меньше при pH 6,0 относительно pH 7,0 и/или pH 7,4 или выше (при постоянной температуре, например, 25°C или при 37°C).

Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD с k_{off}, которая ниже в кислых условиях по сравнению с нейтральными, физиологическими или щелочными условиями. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с белком VISTA-ECD в кислых условиях с k_{off}, которая в по меньшей мере 1,5 раз, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз ниже при pH 6,5, чем k_{off} при pH 7,0 и/или pH 7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Другими словами, скорость диссоциации медленнее при кислом значении pH, чем при нейтральном значении pH. Например, согласно некоторым вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD со скоростью k_{off}, которая в по меньшей мере 1,5 раз, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз ниже при pH 6,0 относительно pH 7,0 и/или pH 7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с белком VISTA-ECD с k_{off}, которая в по меньшей мере 1,5 раз, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз ниже при pH 6,5, чем K_{off} при pH 7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD со скоростью k_{off}, которая в по меньшей мере 1,5 раз, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз ниже при pH 6,0 относительно pH 7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с белком VISTA-ECD с k_{off}, которая в по меньшей

мере 1,5 раз, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз ниже при pH 6,0-6,5, чем k_{off} при pH 7,0-7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD с k_{on}, которая выше в кислых условиях относительно нейтральных, физиологических или щелочных условий. Согласно определенным вариантам осуществления антитело настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с белком VISTA-ECD в кислых условиях с k_{on}, которая в по меньшей мере 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз выше при pH 6,5, чем k_{on} при pH 7,0 и/или pH 7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C. Например, согласно некоторым вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD с k_{on}, которая в по меньшей мере 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз выше при pH 6,0, чем при pH 7,0 и/или pH 7,4, как измерено, например, при 25°C или при 37°C.

Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, при котором по меньшей мере один гистидиновый остаток, например, His 98 в SEQ ID NO: 1, является протонированым. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD при значении pH, при котором большинство гистидиновых остатков в ECD являются протонированными, которое, как ожидается, составляет pH 6,5 или менее, например, от pH 6,0 до pH 6,5.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые специфически связываются с белком VISTA-ECD с аффинностью, которая выше при нейтральном, физиологическом или щелочном значении pH по сравнению с кислым значением pH, при условии, что аффинность связывания при кислом значении pH остается высокой. Например, антитела могут связываться с белком VISTA-ECD с K_D 10^{-8} M или менее как при pH 6,5, так и при pH 7,0, даже если антитела связываются с K_D, которая в по меньшей мере 1,5 раза, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз, 300 раз, 500 раз, 1000 раз ниже при pH 7,0, чем при pH 6,5.

Настоящее изобретение также относится к антителам, которые обладают одним или несколькими свойствами, указанными выше в этом разделе. Вышеупомянутые свойства, такие как конкретные KD, k_{off}, k_{on} для специфических эпитопов, не следует рассматривать изолированно. Таким образом, антитело может связываться с эпитопом, содержащим одну из областей SEQ ID NO:2, описанных выше, а также может обладать пансвязывающими или pH-чувствительными или pH-селективными свойствами связывания, как описано выше, как

показано одним или несколькими характеристиками его K_D, k_{off} или k_{on} при различных значениях pH.

Согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления антитело может представлять собой, например, полноразмерное антитело (т.е. содержащее полноразмерную тяжелую цепь (с С-концевым лизином или без него) и полноразмерную легкую цепь) или антигенсвязывающий фрагмент, например, Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, $(Fab')_2$ фрагмент, scFv-фрагмент, Fv-фрагмент, или антитело может быть химерным, гуманизированным или человеческим антителом, или антитело может быть биспецифическим или мультиспецифическим антителом.

Определение того, насколько хорошо антитело связывается с белком VISTA-ECD при заданном значении pH, можно проводить с использованием нескольких различных способов. Например, с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR), такого как анализы BIACORE®. Типовой анализ SPR предусматривает захват одного или нескольких антител на сенсорном чипе CM4 с иммобилизованным реагентом для захвата (например, с использованием набора для захвата анти-Fc человека Biacore®, номер по каталогу GE Healthcare № BR-1008-39, или набора для захвата анти-мышиный Biacore®, номер по каталогу GE Healthcare № BR-1008-39) и антигеном VISTA в качестве проточного аналита в серии концентраций для определения кинетики связывания и аффинности в рабочем буфере с желаемым значением pH. Согласно одному варианту осуществления VISTA вводят при от двух до пяти концентраций в диапазоне от 0,1 нМ до 500 нМ (например, 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ, 100 нМ, 500 нМ) со скоростью потока от 30 мкл/мин до четырех минут времени ассоциации и до десяти минут времени диссоциации. Между циклами связывания поверхность захвата регенерируют в соответствии с инструкциями производителя соответствующего набора для захвата. Все данные имеют двойную ссылку с использованием эталонной проточной кюветы и холостой инъекции. Данные с простой кинетикой 1:1 подгоняют к модели связывания Ленгмюра с массопереносом с использованием оценочного программного обеспечения Biacore® T200. Также можно использовать методы SPR, описанные в примерах.

Аффинность антитела к полипептиду ECD VISTA можно определить с использованием клеток, экспрессирующих на своей поверхности полипептид ECD VISTA, PSGL-1 или гепарансульфат, причем этот способ предусматривает проточную цитометрию, в котором связывание антитела с VISTA-ECD, связанного с клеткой, определяют при данном значении pH, например, pH 6,5 или менее. Типовой анализ проточной цитометрии предусматривает следующее: клетки 293T или другие клетки, эктопически экспрессирующие ECD hVISTA,

ресуспендируют в буфере, состоящем из HBSS + 1% BSA, доведенном до желаемого значения pH, например, pH 6,0 с MES или pH 7,4 с HEPES. Антитела (например, IgG человека) против hVISTA серийно разбавляют приблизительно от 20 мкг/мл и инкубируют с повторно суспендированными клетками в течение 30 минут при 4 °C. Затем клетки дважды промывают одними и теми же буферами, поддерживая желаемое значение pH, например, pH 6,0 или 7,4, и инкубируют с вторичным антителом, конъюгированным с флуорофором, которое распознает первичное антитело (например, IgG человека) и является стабильным при пониженном значении pH. Затем клетки промывают, как и ранее, и сразу же, без фиксации, собирают на BD Fortessa или другом проточном цитометре. Аффинность антител к полипептиду ECD VISTA можно определить, как описано в Примерах.

Согласно определенным вариантам осуществления антитела, которые связываются с hVISTA ECD, блокируют связывание hVISTA с его партнером по связыванию (например, рецептором VISTA), например, на клетках. Ингибирование или блокирование может составлять 100% или по меньшей мере 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% или 50%. Согласно определенным вариантам осуществления антитело связывается с белком VISTA-ECD при кислом значении pH, например, pH 6,5 или менее, и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50%, как например, на по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается с белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 7,0. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 6,8. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 6,5. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 6,3. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 6,0. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его

партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 5,8. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 5,5. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 5,3. Согласно определенным вариантам осуществления антитело специфически связывается белком VISTA-ECD и ингибирует связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH, которое составляет менее pH 5,0.

Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD и ингибируют связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH в диапазоне pH 5,0-pH 7,0. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD и ингибируют связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH в диапазоне pH 5,0- pH 6,5. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD и ингибируют связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH в диапазоне pH 5,0-pH 6,0. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD и ингибируют связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH в диапазоне pH 5,5- pH 7,0. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD и ингибируют связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH в диапазоне pH 5,5-pH 6,5. Определенные антитела специфически связываются с белком VISTA-ECD и ингибируют связывание VISTA с его партнером по связыванию на по меньшей мере 50% при значении pH в диапазоне pH 6,0-6,5. Ингибирование связывания может быть определено как описано в Примерах.

Партнером по связыванию VISTA может быть PSGL-1, такой как человеческий PSGL-1. Последовательности изоформ PSGL-1 человека представлены в настоящем документе как SEQ ID NO: 3-10. VISTA связывается с PSGL-1 с сиалированным антигеном Lex или без него. Партнером по связыванию также могут быть гепарансульфатные протеогликаны, например, присутствующие на определенных клетках.

Ингибирование связывания с партнером по связыванию VISTA можно определить путем измерения ингибирования связывания VISTA (или VISTA ECD, или домена IgV VISTA, или VISTA-позитивных клеток) с клетками, с которыми связывается VISTA, например, T-

клетками (например, Т клетки CD4+, Т-клетки CD8+, активированные или нет), NK-клетками или другими клетками, с которыми связывается VISTA, в присутствии и в отсутствие антитела. Типичный эксперимент, который можно использовать для определения того, ингибирует ли антитело связывание VISTA с его партнером по связыванию или Т-клетками, экспрессирующими партнер по связыванию, представляет собой анализ проточной цитометрии, например, анализ, который предусматривает следующее: мононуклеарные клетки периферической крови человека из крови донора, лейкоцитарную пленку или лейкопак повторно суспендируют в буфере, состоящем из HBSS + 1% BSA, доведенном до желаемого значения pH, например, pH 6,0 с MES или pH 7,4 с HEPES. Затем клетки инкубируют в течение 30 минут при 4 °C с 20 мкг/мл рекомбинантного химерного белка, состоящего из hVISTA ECD, слитого с Fc IgG1 человека (VISTA-Fc), и с различными концентрациями блокирующих антител-кандидатов VISTA или контрольных антител. Затем клетки дважды промывают теми же буферами, поддерживая желаемое значение pH, например, pH 6,0 или 7,4, и инкубируют еще 30 минут при 4°C с конъюгированным с флуорофором вторичным антителом, которое распознает VISTA-Fc, но не кандидатные блокирующие антитела или контрольные антитела и стабильно при пониженном значении pH. Затем клетки промывают, как и ранее, и сразу же, без фиксации, собирают на BD Fortessa или другом проточном цитометре. Ингибирование связывания можно определить, например, как описано в Примерах.

Согласно конкретным вариантам осуществления антитела, описанные в настоящем документе, могут запускать или усиливать иммунный ответ, такой как антиген-специфический иммунный ответ. Согласно определенным вариантам осуществления антитела стимулируют активность Т-клеток, особенно при кислых значениях pH, таких как в микроокружении опухоли. Стимуляция активности Т-клеток может быть измерена, например, в реакции смешанных лимфоцитов (MLR) или в анализе in vitro с антигенпрезентирующей клеткой (природной или искусственной) и Т-клетками. Стимуляция активности Т-клеток также может быть измерена с использованием, например, анализа Jurkat, описанного в примерах. Стимуляция активности Т-клеток также может быть измерена путем определения секреции IFN-γ Т-клетками, где повышенная секреция IFN-γ указывает на стимуляцию Т-клеток. Секреция других цитокинов из активированных Т-клеток также может быть измерена. Согласно определенным вариантам осуществления измеряют передачу сигнала активированных Т-клеток, например, уровни NF-kB. Согласно конкретным вариантам осуществления антитела, описанные в настоящем документе, ингибируют клеточную адгезию, которую можно измерить, как описано в примерах.

Активность анти-VISTA антител также может быть продемонстрирована в анализах моноцитов, анализах ADCC и анализах ADCP, особенно при кислых значениях pH, которые обнаруживаются в микроокружении опухоли.

Согласно определенным вариантам осуществления анти-VISTA антитела ингибируют рост опухоли на модели опухоли, например, на модели опухоли с нокином VISTA человека.

Как показано в приведенных в настоящем документе примерах, повторное использование анти-VISTA антитела в эндосоме, например, для улучшения фармакокинетических (PK) свойств, т.е. периода полувыведения антитела, требует, чтобы анти-VISTA антитело связывалось с VISTA в кислых условиях. Таким образом, ожидается, что анти-VISTA антитела, которые связываются с VISTA при низком значении pH, например, pH 6,5 или ниже, как далее описано в настоящем документе, будут иметь более длительный приемлемый период полувыведения по сравнению с антителом VISTA, которое не связывается с VISTA при кислом значении pH.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело VISTA предпочтительно связывается *in vivo* с опухолью (опухолями) по сравнению с миелоидными клетками. Было показано, что конкретное анти-VISTA антитело, описанное в настоящем документе, у мышей с нокином VISTA локализуется преимущественно в опухоли, а не в крови. Например, согласно некоторым вариантам осуществления антитела, как раскрыто в настоящем документе, накапливаются в опухолях на уровне по меньшей мере в два раза выше, чем в крови, через 24-51 час после введения антитела субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-VISTA антитело не накапливается значительно больше в печени или легких по сравнению с кровью субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-VISTA антитело в опухоли может сохраняться с течением времени, например, по меньшей мере, до 51 часа после введения VISTA антитела субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления локализацию анти-VISTA антитела у субъекта определяют путем введения субъекту антитела, меченного индикатором PET.

Типичные AT, связывающие hVISTA-ECD

В настоящем документе предусмотрены AT, которые преимущественно связываются с hVISTA (ECD) при кислых значениях pH (например, в кислых условиях) относительно физиологических значений pH или нейтральных значениях pH.

В настоящем раскрытии описаны AT к hVISTA, включая следующие: P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I,

P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S и P1-068748_D57K_D100S. Эти антитела могут содержать CDR тяжелой цепи АТ либо P1-068744, либо P1-068748, модифицированные таким образом, чтобы ревертировать по меньшей мере один остаток H, D или E к остатку, находящемуся в то же положении в материнском антителе P1-061015. Антитела могут в соответствии с некоторыми вариантами осуществления содержать CDR легкой цепи антитела P1-061015.

В более общем смысле настоящее раскрытие относится к АТ к hVISTA, содержащим вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащей VH CDR1, содержащий GFTFSX$_1$YAMH, где X$_1$ представляет собой E или S (SEQ ID NO: 690); VH CDR2, содержащий X$_2$IWYDGSNKYX$_3$ADSVKG, где X$_2$ представляет собой H или I, а X$_3$ представляет собой E или Y (SEQ ID NO: 691); и/или VH CDR3, содержащий DSGFYX$_4$SYYFDX$_5$, где X$_4$ представляет собой E или S, а X$_5$ представляет собой E или Y (SEQ ID NO: 692). В AT P1-061015 эти положения представляют собой S, I, Y, S и Y, соответственно, тогда как в P1-068744 эти положения представляют собой E, H, E, E и E. (См. фиг. 29C, например.) В таких случаях антитело может содержать VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-068744, но со следующими определенными реверсиями к положениям P1-61015 (см. таблицы 11 и 27): P1-068744_E31S (т.е. содержащему CDR P1-068744 за исключением того, что X$_1$ представляет собой S), P1-68744_H50I (т.е. X$_2$ представляет собой I), P1-68744_E59Y (т.е. X$_3$ представляет собой Y), P1-068744_E100S (т.е. X$_4$ представляет собой S), P1-068744_E102Y (т.е. X$_5$ представляет собой Y), P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y или P1-068744_E59Y_E102Y. Следует отметить, что используемая выше номенклатура этих антител основана на нумерационной схеме Kabat, в соответствии с которой остатки нумеруются частично по их структурным положениям, а не по положениям в последовательности. Поскольку антитела могут содержать CDR различной длины, эта нумерационная схема может необязательно соответствовать номерам положений остатков последовательностей антител.

Указанные выше замены в X_1, X_2, X_3, X_4 и X_5 расположены в положениях 31, 50, 60, 104 и 110 последовательности тяжелой цепи приведенных в настоящем документе SEQ ID No: 95 и 103, а также могут быть очевидны при просмотре таблиц 11 и 27. См., например, M. Dondelinger et al., *Front. Immunol.* 9: 2278 (2018), для дополнительной информации относительно форматов нумерации остатков в антителах.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела могут содержать CDR тяжелой цепи P1-068744 или одного из указанных выше мутантов, где X_2 представляет собой H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела могут содержать CDR тяжелой цепи P1-068744 или одного из указанных выше мутантов, где X_2 представляет собой H, а X_4 представляет собой E (т.е. которые не содержат мутацию H50I или E100S). Примеры включают в себя антитела, содержащие CDR тяжелой цепи P1-068744, P1-068744_E31S, P1-068744_E31S_E102Y, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E59Y и P1-068744_E59Y_E102Y. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления эти антитела дополнительно характеризуются (a) аффинностью в отношении hVISTA (например, по данным поверхностного плазмонного резонанса (SPR)), представленной Kd < 5 x 10^{-8} M, < 1 x 10^{-8} M, < 5 x 10^{-9} M или < 3 x 10^{-9} M; (b) Kd 1 x 10^{-8} и 1 x 10^{-6} при pH 7,4 (например, по данным SPR); и/или (c) антитела дополнительно характеризуются k_{off} при pH 6,0 < 5 x 10^{-3} (1/c), < 4 x 10^{-3} (1/c) или < 3 x 10^{-3} (1/c) (например, по данным SPR). В соответствии с другими вариантами осуществления антитела сохраняют H в положении X_2 и E в положении X_3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела сохраняют E в обоих положениях X_3 и X_4. И в соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела сохраняют H в X_2, E в X_3 и E в X_4 по сравнению с P1-068744. Примеры включают в себя антитела, содержащие CDR тяжелой цепи P1-068744, P1-068744_E31S, P1-068744_E31S_E102Y и P1-068744_E102Y. В соответствии с указанными выше вариантами осуществления антитела могут содержать CDR тяжелой цепи одного из тех антител и CDR легкой цепи антитела P061015. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления анти-hVISTA антитела описаны в настоящем документе, например, выше, без аминокислотных замен в CDR вариабельных областей.

Кроме того, настоящее раскрытие относится к АТ к hVISTA, содержащим вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую VH CDR1, содержащий GFTFSX_1X_2AMH, где X_1 представляет собой H или S, а X_2 представляет собой H или Y (SEQ ID NO: 693); VH CDR2, содержащий IIWYDGSNX_3X_4YADSVKG, где X_3 представляет собой D или K, а X_4 представляет собой D или Y (SEQ ID NO: 694); и/или VH CDR3, содержащий

DSGFYX$_5$SYYFDY, где X$_5$ представляет собой D или S (SEQ ID NO: 695). В AT P1-061015 эти положения представляют собой S, Y, K, Y и S, соответственно, тогда как в P1-068748 эти положения представляют собой H, H, D, D и D. (См. фиг. 29C.) В таких случаях антитело может содержать VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-068748, но со следующими определенными реверсиями к положениям P1-61015 (см. таблицы 12 и 28): VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. Следует отметить, что используемая в настоящем документе номенклатура основана на нумерации Kabat. Указанные выше замены в X$_1$, X$_2$, X$_3$, X$_4$ и X$_5$ расположены в положениях 31, 32, 58, 59 и 104 последовательностей тяжелой цепи SEQ ID No: 95 и 99, что также очевидно при просмотре таблиц 12 и 28 и SEQ ID No: 95 и 99, например.

В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления в CDR тяжелой цепи может сохраняться D в положении X$_5$ (т.е. в аминокислотном положении 104; т.е. они не содержат замену D100S, как описано в приведенной выше номенклатуре). В некоторых случаях в антителе сохраняется D в положении в последовательности X$_5$, и оно также характеризуется pH-селективным связыванием с hVISTA. В некоторых случаях в антителе сохраняется D в положении X$_4$. В некоторых случаях в антителе сохраняется D в обоих положениях X$_4$ и X$_5$ (т.е. оно не содержит ни замены D58Y, ни замены D100S по сравнению с P1-068744). В некоторых случаях антитело содержит CDR тяжелой цепи P1-068748, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K или P1-068748_H31S_D57K. В некоторых таких случаях антитела могут содержать CDR тяжелой цепи одного из таких антител и CDR легкой цепи антитела P061015. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела дополнительно характеризуются (a) аффинностью в отношении hVISTA (например, по данным поверхностного плазмонного резонанса (SPR)), выражаемой Kd < 1 x 10^{-8} M, < 7 x 10^{-9} M или < 5 x 10^{-9} M; (b) Kd 5 x 10^{-8} и 1 x 10^{-6} при pH 7,4 (например, по данным SPR); и/или (c) антитела могут дополнительно характеризоваться k_{off} при pH 6,0 < 5 x 10^{-3} (1/c), < 4 x 10^{-3} (1/c) или < 3 x 10^{-3} (1/c) (например, по данным SPR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления анти-hVISTA антитела описаны в настоящем документе, например, выше, без других аминокислотных замен в CDR или вариабельных областях.

В соответствии с определенными вариантами осуществления анти-hVISTA антитела содержат VH и CDR VL P1-068744 или P1-068748 или содержат VH и VL P1-068744 или P1-068748, содержащие аминокислотные реверсии по сравнению с P1-061015, причем эти аминокислотные реверсии не влияют на желаемые характеристики антител. Например, анти-hVISTA антитела могут содержать VH и VL или CDR VH и VL P1-068744 или P1-068748 с реверсивными мутациями, которые не влияют на pH-селективность и/или кинетику связывания, как описано далее в настоящем документе.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит вариабельную область тяжелой цепи ("VH"), содержащую CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-

068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. CDR1, CDR2 и CDR3 VH каждой из этих молекул содержат аминокислотные положения 26-35 (VH CDR1), 50-66 (VH CDR2) и 99-110 (VH CDR3) последовательностей VH каждой из указанных выше молекул антител, предусмотренных в таблице последовательностей ниже. CDR также подчеркнуты и выделены жирным шрифтом в каждой из последовательностей VH указанных выше молекул антител, предусмотренных в таблице последовательностей ниже.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VL one of P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-

068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. CDR1, CDR2 и CDR3 VL каждой из этих молекул содержат аминокислотные положения 24-35 (VL CDR1), 51-57 (VL CDR2) и 90-98 (VL CDR3) последовательностей VL каждой из указанных выше молекул антител, предусмотренных в таблице последовательностей ниже. CDR также подчеркнуты и выделены жирным шрифтом в каждой из этих последовательностей.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе, и VL, содержащую CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе, и VL, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E или P1-061029_Y32E_F100fE, и VL, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-

069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать:

(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029;

(b) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061015 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061015;

(c) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068757 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068757;

(d) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068759 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068759;

(e) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761;

(f) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068763 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068763;

(g) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068765 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068765;

(h) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767;

(i) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068769 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068769;

(j) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068771 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068771;

(k) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068773 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068773;

(l) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068775 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068775;

(m) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069059 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069059;

(n) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069061 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069061;

(o) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069063 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069063;

(p) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069065 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069065;

(q) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069067 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069067;

(r) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069069 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069069;

(s) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069071 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069071;

(t) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069073 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069073;

(u) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069075 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069075;

(v) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-069077 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-069077;

(w) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068736 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068736;

(x) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068738 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068738;

(y) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068740 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068740;

(z) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068742 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068742;

(aa) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744;

(bb) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068746 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068746;

(cc) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748;

(dd) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068750 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068750;

(ee) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068752 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068752;

(ff) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068754 и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068754;

(gg) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E55A и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E55A;

(hh) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_H100G и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_H100G;

(ii) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E56N и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E56N;

(jj) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E55A_E56N и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E55A_E56N;

(kk) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E30D и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E30D;

(ll) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E30D_E55A и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E30D_E55A;

(mm) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E56N_H100G и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E56N_H100G;

(nn) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E30D_H100G и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E30D_H100G;

(oo) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E30D_E56N и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E30D_E56N;

(pp) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E100fF;

(qq) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E55A_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_H100G_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E30D_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E56N_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E32Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E32Y;

(vv) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E32Y_E55A и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E32Y_E56N и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E30D_E32Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E32Y_H100G и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068761_E32Y_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_D52N_D102V и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_D52N и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_D52N;

(ccc) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_D52N_E55A и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E55A_D102V и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E55A_D102V;

(eee) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_D102V и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_D102V;

(fff) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E55A и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E55A;

(ggg) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E30D_D52N и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E30D_D102V и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E30D_D102V;

(iii) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E30D и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E30D;

(jjj) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E30D_E55A и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E100fF_D102V и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E55A_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_D52N_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E100fF;

(ooo) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068767_E30D_E100fF и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029_F100fE_V102D и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029_F100fE и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029_F100fE;

(rrr) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029_ V102D и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029_V102D;

(sss) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029_Y32E и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029_Y32E;

(ttt) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029_Y32E_F100fE и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E31S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E31S;

(vvv) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_H50I и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_H50I;

(www) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E59Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E59Y;

(xxx) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E100S;

(yyy) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E102Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E102Y;

(zzz) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E31S_H50I и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_H50I_E59Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E59Y_E100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E100S_E102Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E31S_E102Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E31S_E59Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E31S_E100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_H50I_E100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_H50I_E102Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068744_E59Y_E102Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H31S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H31S;

(kkkk) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H32Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H32Y;

(llll) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_D57K и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D57K;

(mmmm) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_D58Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D58Y;

(nnnn) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_D100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D100S;

(oooo) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H31S_H32Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H32Y_D57K и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_D57K_D58Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_D58Y_D100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H31S_D57K и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H31S_D58Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H31S_D100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H32Y_D58Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_H32Y_D100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) VH, содержащий аминокислотную последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-068748_D57K_D100S и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D57K_D100S.

Опять же, в таблице последовательностей ниже приведены последовательности вариабельных областей тяжелых и легких цепей и полноразмерные последовательности тяжелых и легких цепей указанных выше антител с константной областью тяжелой цепи IgG1.3 (хотя в таблице и указана отличная константная область HC) и указаны положения их CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL номерами аминокислотных остатков и жирным шрифтом и подчеркиванием CDR в каждой последовательности VH и VL. Таким образом, например, CDR1 VH P1-061029 содержит аминокислоты 26-35 SEQ ID NO: 67, тогда как CDR2

VH содержит аминокислоты 50-66 SEQ ID NO: 67, а CDR3 VH содержит аминокислоты 99-110 SEQ ID NO: 67 и т.д., как обоначено выделенными жирным шрифтом и подчеркиванием аминокислотами SEQ ID NO: 67, показанными в таблице последовательностей.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. Последовательности отдельных VH конкретных молекул антител, предусмотренных в настоящем документе, приведены в таблице последовательностей. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH любого из антител P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, но с 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами в каркасных областях последовательности VH, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены. Необязательно, P1-061029 или его производные могут содержать замену K16R и/или T84A в каркасных областях VH (P1-061015 уже содержит R и A в этих положениях).

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, содержащие аминокислотные последовательности CDR VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе и содержит VH, который по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по

меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности VH P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. В соответствии с определенными вариантами осуществления VH антитела отличается от последовательностей VH, показанных в таблице последовательностей 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами в последовательности каркасных областей VH, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные

замены, или такие как одна или несколько замен K16R и/или T84A в P1-061029 или его производных.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, который состоит из аминокислотной последовательности VH P1-061029 или P1-061015 или их производных, таких как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S, или P1-068748_D57K_D100S, необязательно с одной или несколькими заменами K16R и/или T84A в случае P1-061029 или его производных.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL, содержащий аминокислотную последовательность VL любого из АТ к hVISTA,

предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL, содержащие аминокислотные последовательности CDR VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе и содержит VL, который по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL,

содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны аминокислотной последовательности VL P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S. В соответствии с определенными вариантами осуществления VL антитела отличается от последовательностей VL, приведенных в таблице последовательностей, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами в каркасных областях последовательности VL, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены. Например, P1-061015 или его производные могут необязательно содержать замену T85V в каркасной области VL.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VL который состоит из аминокислотной последовательности VL P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе и содержит VL, содержащий аминокислотную последовательность VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми из этих вариантов осуществления АТ к hVISTA содержит VH,

содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S; и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029 (SEQ ID NO: 68) или P1-061015 (SEQ ID NO: 96) или P1-061015, содержащий замену T85V (см. SEQ ID NO: 569; P1-061015 T85V).

В соответствии с определенными вариантами осуществления, однако, VH антитела представляет собой таковой P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-

068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, но с 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами в каркасных областях последовательности VH, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены, и VL представляет собой таковой P1-061029 или P1-061015 или P1-061015 T85V.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH и VL, содержащий аминокислотные последовательности VH и VL P1-061029 или P1-061015 или их производные, такие как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N,

P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, необязательно, причем VH P1-061029 или его производные содержит одну или несколько замен K16R и/или T84A и причем дополнительно необязательно VL P1-061015 или его производные содержат замену T85V.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, содержащие аминокислотные последовательности CDR VH любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе, равно как и CDR1, CDR2 и CDR3 VL, содержащие аминокислотные последовательности CDR VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе, и также содержит VH и а VL, каждый из которых по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичен соответствующему VH и VL любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления VH и VL антитела отличаются от последовательностей VH и VL, приведенных в таблице последовательностей 1, 2, 3, 4, или 5 аминокислотными заменами в последовательностях каркасных областей, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены, или такие как одна или обе из замен K16R и/или T84A в последовательности VH в случае P1-061029 или его производного, или такие как замена T85V в случае P1-061015 или его производного.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VH и VL любого из АТ к

hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит VH и VL, каждый из которых состоит из аминокислотных последовательностей VH и VL P1-061029 или P1-061015 или их производных, таких как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, необязательно, причем VH или P1-061029 или его производные модифицированы таким образом, что содержат одну или обе из замен K16R и/или T84A и VL P1-061015 или его производные модифицированы таким образом, что содержат замену T85V.

АТ к hVISTA может содержать:

(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029;

(b) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061015 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061015;

(c) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068757 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068757;

(d) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068759 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068759;

(e) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761;

(f) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068763 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068763;

(g) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068765 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068765;

(h) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767;

(i) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068769 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068769;

(j) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068771 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068771;

(k) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068773 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL -068773;

(l) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068775 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068775;

(m) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069059 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069059;

(n) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069061 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069061;

(o) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069063 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069063;

(p) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069065 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069065;

(q) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069067 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069067;

(r) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069069 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069069;

(s) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069071 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069071;

(t) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069073 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069073;

(u) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069075 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069075;

(v) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069077 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069077;

(w) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068736 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068736;

(x) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068738 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068738;

(y) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068740 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068740;

(z) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068742 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068742;

(aa) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068744;

(bb) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH f P1-068746 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068746;

(cc) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068748;

(dd) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068750 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068750;

(ee) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068752 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068752;

(ff) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068754 и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068754;

(gg) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E55A;

(hh) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_H100G;

(ii) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E56N;

(jj) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E55A_E56N;

(kk) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D;

(ll) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E55A;

(mm) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E56N_H100G;

(nn) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_H100G;

(oo) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E56N;

(pp) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E100fF;

(qq) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y;

(vv) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N;

(ccc) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E55A_D102V;

(eee) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D102V;

(fff) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E55A;

(ggg) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_D102V;

(iii) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D;

(jjj) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E100fF;

(ooo) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_F100fE;

(rrr) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_V102D;

(sss) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_Y32E;

(ttt) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и VL, содержащий VL P1-068744_E31S;

(vvv) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и VL, содержащий VL P1-068744_H50I;

(www) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и VL, содержащий VL P1-068744_E59Y;

(xxx) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и VL, содержащий VL P1-068744_E100S;

(yyy) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и VL, содержащий VL P1-068744_E102Y;

(zzz) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и VL, содержащий VL P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и VL, содержащий VL P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и VL, содержащий VL P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и VL, содержащий VL P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и VL, содержащий VL P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и VL, содержащий VL P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и VL, содержащий VL P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и VL, содержащий VL P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и VL, содержащий VL P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и VL, содержащий VL P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и VL, содержащий VL P1-068748_H31S;

(kkkk) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и VL, содержащий VL P1-068748_H32Y;

(llll) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и VL, содержащий VL P1-068748_D57K;

(mmmm) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и VL, содержащий VL P1-068748_D58Y;

(nnnn) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и VL, содержащий VL P1-068748_D100S;

(oooo) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и VL, содержащий VL P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и VL, содержащий VL P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и VL, содержащий VL P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и VL, содержащий VL P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и VL, содержащий VL P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и VL, содержащий VL P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и VL, содержащий VL P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и VL, содержащий VL P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и VL, содержащий VL P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и VL, содержащий VL P1-068748_D57K_D100S, необязательно где VH (a) или (c)-(ttt) содержит одну или несколько замен K16R и T84A и необязательно где VL (b) или (uuu)-(xxxx) содержит замену T85V.

АТ к hVISTA может содержать:

(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029;

(b) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068757, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068757;

(c) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068759, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068759;

(d) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761;

(e) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068763, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068763;

(f) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068765, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068765;

(g) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767;

(h) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068769, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068769;

(i) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068771, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068771;

(j) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068773, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL -068773;

(k) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068775, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068775;

(l) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069059, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069059;

(m) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069061, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069061;

(n) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069063, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069063;

(o) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069065, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069065;

(p) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069067, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069067;

(q) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069069, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069069;

(r) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069071, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069071;

(s) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069073, модифицированную K16R и/или T84A заменами, VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069073;

(t) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069075, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069075;

(u) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-069077, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-069077;

(v) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E55A;

(w) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_H100G;

(x) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E56N;

(y) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E55A_E56N;

(z) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D;

(aa) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E55A;

(bb) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E56N_H100G;

(cc) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_H100G;

(dd) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E56N;

(ee) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E100fF;

(ff) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E55A_E100fF;

(gg) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_H100G_E100fF;

(hh) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E100fF;

(ii) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E56N_E100fF;

(jj) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y;

(kk) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_E55A;

(ll) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_E56N;

(mm) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E30D_E32Y;

(nn) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_H100G;

(oo) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068761_E32Y_E100fF;

(pp) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N_D102V;

(qq) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N;

(rr) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N_E55A;

(ss) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E55A_D102V;

(tt) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V, модифицированную K16R и/или T84A заменами, VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D102V;

(uu) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E55A;

(vv) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_D52N;

(ww) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_D102V;

(xx) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D;

(yy) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_E55A;

(zz) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E100fF_D102V;

(aaa) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E55A_E100fF;

(bbb) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_D52N_E100fF;

(ccc) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E100fF;

(ddd) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-068767_E30D_E100fF;

(eee) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_F100fE_V102D;

(fff) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_F100fE;

(ggg) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_V102D;

(hhh) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_Y32E; или

(iii) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE, модифицированную K16R и/или T84A заменами и VL, содержащий аминокислотную последовательность VL P1-061029_Y32E_F100fE.

АТ к hVISTA может содержать:

(a) VH, содержащий CDR VH VH P1-061029 и VL, содержащий CDR VL P1-061029 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061029;

(b) VH, содержащий CDR VH VH P1-061015 и VL, содержащий CDR VL P1-061015 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по

меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061015;

(c) VH, содержащий CDR VH VH P1-068757 и VL, содержащий CDR VL P1-068757 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068757;

(d) VH, содержащий CDR VH VH P1-068759 и VL, содержащий CDR VL P1-068759 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068759;

(e) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761 и VL, содержащий CDR VL P1-068761 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761;

(f) VH, содержащий CDR VH VH P1-068763 и VL, содержащий CDR VL P1-068763 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068763;

(g) VH, содержащий CDR VH VH P1-068765 и VL, содержащий CDR VL P1-068765 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068765;

(h) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767 и VL, содержащий CDR VL P1-068767 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767;

(i) VH, содержащий CDR VH VH P1-068769 и VL, содержащий CDR VL P1-068769 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068769;

(j) VH, содержащий CDR VH VH P1-068771 и VL, содержащий CDR VL P1-068771 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068771;

(k) VH, содержащий CDR VH VH P1-068773 и VL, содержащий CDR VL P1-068773 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068773;

(l) VH, содержащий CDR VH VH P1-068775 и VL, содержащий CDR VL P1-068775 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068775;

(m) VH, содержащий CDR VH VH P1-069059 и VL, содержащий CDR VL P1-069059 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069059;

(n) VH, содержащий CDR VH VH P1-069061 и VL, содержащий CDR VL P1-069061 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069061;

(o) VH, содержащий CDR VH VH P1-069063 и VL, содержащий CDR VL P1-069063 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере

на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069063;

(p) VH, содержащий CDR VH VH P1-069065 и VL, содержащий CDR VL P1-069065 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069065;

(q) VH, содержащий CDR VH VH P1-069067 и VL, содержащий CDR VL P1-069067 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069067;

(r) VH, содержащий CDR VH VH P1-069069 и VL, содержащий CDR VL P1-069069 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069069;

(s) VH, содержащий CDR VH VH P1-069071 и VL, содержащий CDR VL P1-069071 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069071;

(t) VH, содержащий CDR VH VH P1-069073 и VL, содержащий CDR VL P1-069073 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069073;

(u) VH, содержащий CDR VH VH P1-069075 и VL, содержащий CDR VL P1-069075 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069075;

(v) VH, содержащий CDR VH VH P1-069077 и VL, содержащий CDR VL P1-069077 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-069077;

(w) VH, содержащий CDR VH VH P1-068736 и VL, содержащий CDR VL P1-068736 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068736;

(x) VH, содержащий CDR VH VH P1-068738 и VL, содержащий CDR VL P1-068738 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068738;

(y) VH, содержащий CDR VH VH P1-068740 и VL, содержащий CDR VL P1-068740 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068740;

(z) VH, содержащий CDR VH VH P1-068742 и VL, содержащий CDR VL P1-068742 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068742;

(aa) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744 и VL, содержащий CDR VL P1-068744 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744;

(bb) VH, содержащий CDR VH VH P1-068746 и VL, содержащий CDR VL P1-068746 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере

на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068746;

(cc) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748 и VL, содержащий CDR VL P1-068748 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748;

(dd) VH, содержащий CDR VH VH P1-068750 и VL, содержащий CDR VL P1-068750 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068750;

(ee) VH, содержащий CDR VH VH P1-068752 и VL, содержащий CDR VL P1-068752 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068752;

(ff) VH, содержащий CDR VH VH P1-068754 и VL, содержащий CDR VL P1-068754 и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068754;

(gg) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E55A и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E55A и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E55A;

(hh) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_H100G и VL, содержащий CDR VL P1-068761_H100G и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_H100G;

(ii) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E56N и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E56N и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E56N;

(jj) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E55A_E56N и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E55A_E56N и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E55A_E56N;

(kk) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E30D и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E30D и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E30D;

(ll) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E30D_E55A и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E30D_E55A и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E30D_E55A;

(mm) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E56N_H100G и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E56N_H100G и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E56N_H100G;

(nn) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E30D_H100G и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E30D_H100G и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по

меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E30D_H100G;

(oo) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E30D_E56N и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E30D_E56N и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E30D_E56N;

(pp) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E100fF;

(qq) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E55A_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E55A_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_H100G_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068761_H100G_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E30D_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E30D_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E56N_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E56N_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по

меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E32Y и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E32Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E32Y;

(vv) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E32Y_E55A и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E32Y_E55A и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E32Y_E56N и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E32Y_E56N и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E30D_E32Y и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E30D_E32Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E32Y_H100G и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E32Y_H100G и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) VH, содержащий CDR VH VH P1-068761_E32Y_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068761_E32Y_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_D52N_D102V и VL, содержащий CDR VL P1-068767_D52N_D102V и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_D52N и VL, содержащий CDR VL P1-068767_D52N и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_D52N;

(ccc) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_D52N_E55A и VL, содержащий CDR VL P1-068767_D52N_E55A и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E55A_D102V и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E55A_D102V и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E55A_D102V;

(eee) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_D102V и VL, содержащий CDR VL P1-068767_D102V и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей

мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_D102V;

(fff) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E55A и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E55A и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E55A;

(ggg) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E30D_D52N и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E30D_D52N и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E30D_D102V и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E30D_D102V и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E30D_D102V;

(iii) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E30D и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E30D и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E30D;

(jjj) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E30D_E55A и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E30D_E55A и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E100fF_D102V и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E100fF_D102V и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере

на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E55A_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E55A_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_D52N_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068767_D52N_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E100fF;

(ooo) VH, содержащий CDR VH VH P1-068767_E30D_E100fF и VL, содержащий CDR VL P1-068767_E30D_E100fF и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) VH, содержащий CDR VH VH P1-061029_F100fE_V102D и VL, содержащий CDR VL P1-061029_F100fE_V102D и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) VH, содержащий CDR VH VH P1-061029_F100fE и VL, содержащий CDR VL P1-061029_F100fE и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061029_F100fE;

(rrr) VH, содержащий CDR VH VH P1-061029_V102D и VL, содержащий CDR VL P1-061029_V102D и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061029_V102D;

(sss) VH, содержащий CDR VH VH P1-061029_Y32E и VL, содержащий CDR VL P1-061029_Y32E и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061029_Y32E;

(ttt) VH, содержащий CDR VH VH P1-061029_Y32E_F100fE и VL, содержащий CDR VL P1-061029_Y32E_F100fE и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E31S и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E31S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S;

(vvv) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_H50I и VL, содержащий CDR VL P1-068744_H50I и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I;

(www) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E59Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E59Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на

90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E59Y;

(xxx) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E100S и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E100S;

(yyy) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E102Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL of;

(zzz) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E31S_H50I и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E31S_H50I и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E102Y;

(aaaa) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_H50I_E59Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_H50I_E59Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E59Y_E100S и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E5;9Y_E100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E59Y_E100S;

(cccc) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E100S_E102Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E100S_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по

меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E31S_E102Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E31S_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E31S_E59Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E31S_E59Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E31S_E100S и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E31S_E100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_H50I_E100S и VL, содержащий CDR VL P1-068744_H50I_E100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_H50I_E102Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_H50I_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по

меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) VH, содержащий CDR VH VH P1-068744_E59Y_E102Y и VL, содержащий CDR VL P1-068744_E59Y_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H31S и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H31S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S;

(kkkk) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H32Y и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H32Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y;

(llll) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_D57K и VL, содержащий CDR VL P1-068748_D57K и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D57K;

(mmmm) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_D58Y и VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL P1-068748_D58Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D58Y;

(nnnn) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_D100S и VL, содержащий CDR VL P1-068748_D100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей

мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D100S;

(oooo) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H31S_H32Y и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H31S_H32Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H32Y_D57K и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H32Y_D57K и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_D57K_D58Y и VL, содержащий CDR VL P1-068748_D57K_D58Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_D58Y_D100S и VL, содержащий CDR VL P1-068748_D58Y_D100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H31S_D57K и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H31S_D57K и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H31S_D58Y и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H31S_D58Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H31S_D100S и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H31S_D100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H32Y_D58Y и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H32Y_D58Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_H32Y_D100S и VL, содержащий CDR VL P1-068748_H32Y_D100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) VH, содержащий CDR VH VH P1-068748_D57K_D100S и VL, содержащий CDR VL P1-068748_D57K_D100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D57K_D100S,

необязательно где VH в любом из (a) или (c)-(ttt) содержит одну или несколько замен K16R и T84A, или где VL в любом из (b) или (uuu)-(xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с некоторыми из указанных выше вариантов осуществления VH и/или VL могут отличаться от последовательности каждой из молекул (a) - (ttt) наличием 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативных замен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления VH P1-061029 или одно из его производных антител могут содержать одну или несколько замен K16R и T84A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления VL P1-061015 или одно из его производных антител могут содержать замену T85V.

АТ к hVISTA может содержать:

(a) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061029 и VL, состоящий из VL P1-061029;

(b) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061015 и VL, состоящий из VL P1-061015;

(c) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068757 и VL, состоящий из VL P1-068757;

(d) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068759 и VL, состоящий из VL P1-068759;

(e) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761 и VL, состоящий из VL P1-068761;

(f) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068763 и VL, состоящий из VL P1-068763;

(g) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068765 и VL, состоящий из VL P1-068765;

(h) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767 и VL, состоящий из VL P1-068767;

(i) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068769 и VL, состоящий из VL P1-068769;

(j) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068771 и VL, состоящий из VL P1-068771;

(k) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068773 и VL, состоящий из VL P1-068773;

(l) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068775 и VL, состоящий из VL P1-068775;

(m) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069059 и VL, состоящий из VL P1-069059;

(n) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069061 и VL, состоящий из VL P1-069061;

(o) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069063 и VL, состоящий из VL P1-069063;

(p) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069065 и VL, состоящий из VL P1-069065;

(q) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069067 и VL, состоящий из VL P1-069067;

(r) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069069 и VL, состоящий из VL P1-069069;

(s) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069071 и VL, состоящий из VL P1-069071;

(t) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069073 и VL, состоящий из VL P1-069073;

(u) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069075 и VL, состоящий из VL P1-069075;

(v) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-069077 и VL, состоящий из VL P1-069077;

(w) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068736 и VL, состоящий из VL P1-068736;

(x) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068738 и VL, состоящий из VL P1-068738;

(y) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068740 и VL, состоящий из VL P1-068740;

(z) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068742 и VL, состоящий из VL P1-068742;

(aa) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744 и VL, состоящий из VL P1-068744;

(bb) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH f P1-068746 и VL, состоящий из VL P1-068746;

(cc) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748 и VL, состоящий из VL P1-068748;

(dd) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068750 и VL, состоящий из VL P1-068750;

(ee) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068752 и VL, состоящий из VL P1-068752;

(ff) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068754 и VL, состоящий из VL P1-068754;

(gg) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E55A и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E55A;

(hh) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_H100G и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_H100G;

(ii) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E56N и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E56N;

(jj) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E55A_E56N и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E55A_E56N;

(kk) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E30D и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E30D;

(ll) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E30D_E55A и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E30D_E55A;

(mm) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E56N_H100G и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E56N_H100G;

(nn) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E30D_H100G и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E30D_H100G;

(oo) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E30D_E56N и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E30D_E56N;

(pp) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E100fF;

(qq) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E55A_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_H100G_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E30D_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E56N_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E32Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E32Y;

(vv) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E32Y_E55A и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E32Y_E56N и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E30D_E32Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E32Y_H100G и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068761_E32Y_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_D52N_D102V и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_D52N и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_D52N;

(ccc) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_D52N_E55A и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E55A_D102V и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E55A_D102V;

(eee) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_D102V и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_D102V;

(fff) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E55A и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E55A;

(ggg) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E30D_D52N и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E30D_D102V и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E30D_D102V;

(iii) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E30D и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E30D;

(jjj) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E30D_E55A и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E100fF_D102V и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E55A_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_D52N_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E100fF;

(ooo) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068767_E30D_E100fF и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061029_F100fE_V102D и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061029_F100fE и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-061029_F100fE;

(rrr) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061029_V102D и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-061029_V102D;

(sss) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061029_Y32E и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-061029_Y32E;

(ttt) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-061029_Y32E_F100fE и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E31S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E31S;

(vvv) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_H50I и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_H50I;

(www) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E59Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E59Y;

(xxx) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E100S;

(yyy) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E102Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E102Y;

(zzz) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E31S_H50I и VL, содержащий VL P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) VH, содержащий аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E59Y_E100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E100S_E102Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E31S_E102Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E31S_E59Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E31S_E100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_H50I_E100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_H50I_E102Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068744_E59Y_E102Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H31S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H31S;

(kkkk) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H32Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H32Y;

(llll) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_D57K и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_D57K;

(mmmm) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_D58Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_D58Y;

(nnnn) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_D100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_D100S;

(oooo) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H31S_H32Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H32Y_D57K и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_D57K_D58Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_D58Y_D100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H31S_D57K и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H31S_D58Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H31S_D100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H32Y_D58Y и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_H32Y_D100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) VH, состоящий из аминокислотной последовательности VH P1-068748_D57K_D100S и VL, состоящий из аминокислотной последовательности VL P1-068748_D57K_D100S,

необязательно где VH в любом из (a) или (c)-(ttt) содержит одну или обе замены в тяжелой цепи K16R и T84A, и необязательно где VL в любом из (b) или (uuu)-(xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к VISTA содержит любую из вариабельных областей и/или CDR 1-3 вариабельных областей антител, описанных в настоящем документе и где-либо еще в настоящем документе, такие как:

(1) один или несколько CDR1, CDR2 и CDR3 VH:

(2) CDR1, CDR2 и CDR3 VH:

(3) VH:

(4) один или несколько CDR1, CDR2 и CDR3 VH и один или несколько CDR1, CDR2 и CDR3 VL:

(5) CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL:

(6) VH и VL:

или

(7) VL (необязательно, за исключением замены T85V в VL P1-061015 или его производных) и VH (необязательно, за исключением одной или обеих замен K16R и T84A в VH в случае P1-061029 или его производных):

P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-

068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S; и АТ к VISTA также представляет собой антитело IgG, такое как антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 или его модифицированная форма, как описана в приведенном ниже разделе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления константная область обладает эффекторной функцией, а в соответствии с некоторыми вариантами осуществления константная область не обладает эффекторной функцией. В соответствии с определенными вариантами осуществления константная область представляет собой таковую IgG1.3.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к VISTA содержит любую из вариабельных областей и/или CDR 1-3 вариабельных областей антител, описанных в настоящем документе и где-либо еще в настоящем документе, такие как:

(1) один или несколько CDR1, CDR2 и CDR3 VH:

(2) CDR1, CDR2 и CDR3 VH:

(3) VH:

(4) один или несколько CDR1, CDR2 и CDR3 VH и один или несколько CDR1, CDR2 и CDR3 VL:

(5) CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL:

(6) VH и VL:

или

(7) VL и VH, за исключением одной или обеих замен K16R и T84A в VH (в случае P1-061029 и его производных):

P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-

068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S, или P1-068748_D57K_D100S,

и дополнительно характеризуется одной или несколькими следующими характеристиками:

- специфическое связывание с hVISTA, например, богатой гистидином областью ECD или полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 под SEQ ID NO: 2, при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;
- отсутствие специфического связывания с hVISTA, например, богатой гистидином областью ECD или полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 под SEQ ID NO: 2, при физиологическом значении pH или нейтральном значении pH, например, pH 7,4 или pH 7,0;
- специфическое связывание с VISTA яванского макака, например, богатой гистидином областью ECD, при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;
- отсутствие значительного связывания с VISTA яванского макака, например, богатой гистидином области ECD, при физиологическом значении pH или нейтральном значении pH, например, pH 7,4 или pH 7,0;

- сниженное связывание с hVISTA-ECD, содержащим замену в одной или нескольких из следующих аминокислот: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127 по сравнению с hVISTA ECD, содержащим SEQ ID NO: 2;

- перекрестная конкуренция за связывание с hVISTA с P1-061029, P1-068761, P1-068767, P1-061015, P1-068744 и/или P1-068748;

- ингибирование связывания hVISTA с Т-клетками человека, экспрессирующими VISTA (например, наивными или активированными Т-клетками) при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;

- ингибирование связывания hVISTA с PSGL-1 при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5 (например, ингибирование взаимодействия между H153 и H154 hVISTA, содержащим SEQ ID NO: 1, и тирозины в Y46 и Y48 PSGL-1), при этом PSGL-1 присутствует с сиалилированным антигеном Lewis X или без него, и при этом тирозины предпочтительно представляют собой сульфотирозины;

- ингибирование связывания hVISTA с VSIG-3;

- среднее время удержания (MRT), составляющее по меньшей мере 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 600 или 700 часов (например, по меньшей мере 350 часов) у яванских макак, измеренным, например, как описано в примерах;

- стимуляция активации Т-клеток, например, посредством усиления пролиферации Т-клеток; усиления продуцирования IFN-γ Т-клетками; и/или стимуляции опосредованной Т-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB;

- ингибирование опосредованной VISTA межклеточной адгезии;

- специфическое связывание с hVISTA в образцах опухолевых клеток человека или образцах воспаленной ткани человека, которые экспрессируют VISTA;

- взаимодействие с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или все) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124 (см. таблицу 21), как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA (см. SEQ ID NO: 2);

- связывание с областью 1: $_{57}$LGPVDKGHDVTF$_{68}$ (SEQ ID NO: 566); областью 2: $_{86}$RRPIRNLTFQDL$_{97}$ (SEQ ID NO: 567); и областью 3: $_{148}$VVEIRHHHSEHRVHGAME$_{165}$ (SEQ ID NO: 568) hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и при этом необязательно связывание

является наиболее сильным с областью 2, как определено посредством MS-HDX, как описано в примерах;

- связывание с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;

- приведение в контакт с H121, H122 и/или H123 зрелого hVISTA (расстояние 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;

- приведение в контакт с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, расположенных в CDR1, CDR2 или CDR3 VH;

- накапливается преимущественно в опухолевых тканях у мышей с нокином по VISTA человека, несущих опухоли MC38, по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с кровью и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки, как описано в примерах;

- накапливается преимущественно в опухолях пациентов по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с кровью и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки (например, обнаруживается путем введения Ab, меченных PET-меткой);

- специфическое связывание с hVISTA в кислых условиях (например, при pH 6,5 со значением K_D (и/или k_{off}), которое по меньшей мере в 10, 100 или 1000 раз ниже, чем его K_D или k_{off} связывания с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR), как описано в Примере 30 в данном документе;

- ингибирует связывание hVISTA с клеткой, с которой связывается hVISTA (например, с клеткой, экспрессирующей PSGL-1), при этом связывание определяют в соответствии с протоколом, описанным в Примере 31 в данном документе (необязательно при этом клетка представляет собой лейкоцит, PBMC или Т-клетку человека);

- блокирует или перекрестно блокирует связывание любого из антител, описанных в данном документе, как определено с применением конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа SPR, как описано в Примере 32 в данном документе; и

- любая совокупность дополнительных характеристик, изложенных в формуле изобретения и/или в примерах.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи любого

из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029 или P1-061015 или их производные, как показано ниже в таблице последовательностей, содержащую константную область тяжелой цепи IgG1.3, такую как P1-061029.IgG1.3 (SEQ ID NO: 69), P1-068757.IgG1.3, P1-068759.IgG1.3, P1-068761.IgG1.3, P1-068763.IgG1.3, P1-068765.IgG1.3, P1-068767.IgG1.3, P1-068769.IgG1.3, P1-068771.IgG1.3, P1-068773.IgG1.3, P1-068775.IgG1.3, P1-069059.IgG1.3, P1-069061.IgG1.3, P1-069063.IgG1.3, P1-069065.IgG1.3, P1-069067.IgG1.3, P1-069069.IgG1.3, P1-069071.IgG1.3, P1-069073.IgG1.3, P1-069075.IgG1.3, P1-069077.IgG1.3, P1-061015.IgG1.3, P1-068736.IgG1.3, P1-068738.IgG1.3, P1-068740.IgG1.3, P1-068742.IgG1.3, P1-068744.IgG1.3, P1-068766.IgG1.3, P1-068748.IgG1.3, P1-068750.IgG1.3, P1-068752.IgG1.3, P1-068754.IgG1.3, P1-068761_E55A.IgG1.3, P1-068761_H100G.IgG1.3, P1-068761_E56N.IgG1.3, P1-068761_E55A_E56N.IgG1.3, P1-068761_E30D.IgG1.3, P1-068761_E30D_E55A.IgG1.3, P1-068761_E56N_H100G.IgG1.3, P1-068761_E30D_H100G.IgG1.3, P1-068761_E30D_E56N.IgG1.3, P1-068761_E100fF.IgG1.3, P1-068761_E55A_E100fF.IgG1.3, P1-068761_H100G_E100fF.IgG1.3, P1-068761_E30D_E100fF.IgG1.3, P1-068761_E56N_E100fF.IgG1.3, P1-068761_E32Y.IgG1.3, P1-068761_E32Y_E55A.IgG1.3, P1-068761_E32Y_E56N.IgG1.3, P1-068761_E30D_E32Y.IgG1.3, P1-068761_E32Y_H100G.IgG1.3, P1-068761_E32Y_E100fF.IgG1.3, P1-068767_D52N_D102V.IgG1.3, P1-068767_D52N.IgG1.3, P1-068767_D52N_E55A.IgG1.3, P1-068767_E55A_D102V.IgG1.3, P1-068767_D102V.IgG1.3, P1-068767_E55A.IgG1.3, P1-068767_E30D_D52N.IgG1.3, P1-068767_E30D_D102V.IgG1.3, P1-068767_E30D.IgG1.3, P1-068767_E30D_E55A.IgG1.3, P1-068767_E100fF_D102V.IgG1.3, P1-068767_E55A_E100fF.IgG1.3, P1-068767_D52N_E100fF.IgG1.3, P1-068767_E100fF.IgG1.3, P1-068767_E30D_E100fF.IgG1.3, P1-061029_F100fE_V102D.IgG1.3, P1-061029_F100fE.IgG1.3, P1-061029_V102D.IgG1.3, P1-061029_Y32E.IgG1.3, P1-061029_Y32E_F100fE.IgG1.3, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S, или P1-

068748_D57K_D100S и необязательно, производные P1-061029, причем VH содержит одну или обе замены K16R и T84A, и производные P1-061015, причем последовательность VL содержит замену T85V.

В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе, которая содержит константную область тяжелой цепи IgG1.3 и аминокислотную последовательность легкой цепи любого из АТ к hVISTA, предусмотренных в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ к hVISTA содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-061029 или P1-061015 или их производных, которая содержит константную область HC IgG1.3, такого как P1-061029.IgG1.3 (SEQ ID NO: 69), P1-068757.IgG1.3, P1-068759.IgG1.3, P1-068761.IgG1.3, P1-068763.IgG1.3, P1-068765.IgG1.3, P1-068767.IgG1.3, P1-068769.IgG1.3, P1-068771.IgG1.3, P1-068773.IgG1.3, P1-068775.IgG1.3, P1-069059.IgG1.3, P1-069061.IgG1.3, P1-069063.IgG1.3, P1-069065.IgG1.3, P1-069067.IgG1.3, P1-069069.IgG1.3, P1-069071.IgG1.3, P1-069073.IgG1.3, P1-069075.IgG1.3, P1-069077.IgG1.3, P1-061015.IgG1.3, P1-068736.IgG1.3, P1-068738.IgG1.3, P1-068740.IgG1.3, P1-068742.IgG1.3, P1-068744.IgG1.3, P1-068766.IgG1.3, P1-068748.IgG1.3, P1-068750.IgG1.3, P1-068752.IgG1.3, P1-068754.IgG1.3, P1-068761_E55A.IgG1.3, P1-068761_H100G.IgG1.3, P1-068761_E56N.IgG1.3, P1-068761_E55A_E56N.IgG1.3, P1-068761_E30D.IgG1.3, P1-068761_E30D_E55A.IgG1.3, P1-068761_E56N_H100G.IgG1.3, P1-068761_E30D_H100G.IgG1.3, P1-068761_E30D_E56N.IgG1.3, P1-068761_E100fF.IgG1.3, P1-068761_E55A_E100fF.IgG1.3, P1-068761_H100G_E100ffF.IgG1.3, P1-068761_E30D_E100ffF.IgG1.3, P1-068761_E56N_E100ffF.IgG1.3, P1-068761_E32Y.IgG1.3, P1-068761_E32Y_E55A.IgG1.3, P1-068761_E32Y_E56N.IgG1.3, P1-068761_E30D_E32Y.IgG1.3, P1-068761_E32Y_H100G.IgG1.3, P1-068761_E32Y_E100fF.IgG1.3, P1-068767_D52N_D102V.IgG1.3, P1-068767_D52N.IgG1.3, P1-068767_D52N_E55A.IgG1.3, P1-068767_E55A_D102V.IgG1.3, P1-068767_D102V.IgG1.3, P1-068767_E55A.IgG1.3, P1-068767_E30D_D52N.IgG1.3, P1-068767_E30D_D102V.IgG1.3, P1-068767_E30D.IgG1.3, P1-068767_E30D_E55A.IgG1.3, P1-068767_E100fF_D102V.IgG1.3, P1-068767_E55A_E100fF.IgG1.3, P1-068767_D52N_E100fF.IgG1.3, P1-068767_E100fF.IgG1.3, P1-068767_E30D_E100fF.IgG1.3, P1-061029_F100fE_V102D.IgG1.3, P1-061029_F100fE.IgG1.3, P1-061029_V102D.IgG1.3, P1-061029_Y32E.IgG1.3, P1-061029_Y32E_F100fE.IgG1.3, P1-068744_E31S.IgG1.3, P1-68744_H50I.IgG1.3, P1-68744_E59Y.IgG1.3, P1-068744_E100S.IgG1.3, P1-068744_E102Y.IgG1.3, P1-068744_E31S_H50I.IgG1.3, P1-068744_H50I_E59Y.IgG1.3, P1-

068744_E59Y_E100S.IgG1.3, P1-068744_E100S_E102Y.IgG1.3, P1-068744_E31S_E102Y.IgG1.3, P1-068744_E31S_E59Y.IgG1.3, P1-068744_E31S_E100S.IgG1.3, P1-068744_H50I_E100S.IgG1.3, P1-068744_H50I_E102Y.IgG1.3, P1-068744_E59Y_E102Y.IgG1.3, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y.IgG1.3, P1-068748_D57K.IgG1.3, P1-068748_D58Y.IgG1.3, P1-068748_D100S.IgG1.3, P1-068748_H31S_H32Y.IgG1.3, P1-068748_H32Y_D57K.IgG1.3, P1-068748_D57K_D58Y.IgG1.3, P1-068748_D58Y_D100S.IgG1.3, P1-068748_H31S_D57K.IgG1.3, P1-068748_H31S_D58Y.IgG1.3, P1-068748_H31S_D100S.IgG1.3, P1-068748_H32Y_D58Y.IgG1.3, P1-068748_H32Y_D100S.IgG1.3 или P1-068748_D57K_D100S.IgG1.3 и необязательно производные P1-061029, причем VH содержит одну или обе замены K16R и T84A; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029 или P1-061015 и необязательно производные P1-061015, причем последовательность VL содержит замену T85V.

АТ к hVISTA может содержать:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029.IgG1.3 (SEQ ID NO: 69) и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061015.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068757.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068759.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068763.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068765.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068769.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068771.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068773.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068775.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069059.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069061.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069063.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069065.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069067.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069069.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069071.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069073.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069075.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-069077.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068736.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068738.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068740.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068742.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068746.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068750.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068752.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068754.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E55A_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E30D.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E30D_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E56N_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E30D_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E30D_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E55A_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_H100G_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E30D_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E56N_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E32Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E32Y_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E32Y_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E30D_E32Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E32Y_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068761_E32Y_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_D52N_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_D52N.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_D52N_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E55A_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E30D_D52N.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E30D_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E30D.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E30D_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E100fF_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E55A_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_D52N_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068767_E30D_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF.

(ppp) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029_F100fE_V102D.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029_F100fE.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029_V102D.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029_Y32E.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-061029_Y32E_F100fE.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E31S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_H50I.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E59Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E31S_H50I.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_H50I_E59Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E59Y_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E100S_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E31S_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E31S_E59Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E31S_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_H50I_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_H50I_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E59Y_E102Y.IgG1.3 и a VL и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H31S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H32Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_D57K.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H31S_H32Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H32Y_D57K.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_D57K_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_D58Y_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H31S_D57K.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H31S_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H31S_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H32Y_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_H32Y_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068748_D57K_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или несколько замен K16R и T84A и необязательно где VL любого из (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

АТ к hVISTA может содержать:

(a) тяжелую цепь (HC), содержащую CDR HC P1-061029 и легкую цепь (LC), содержащую CDR LC P1-061029 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по

меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061029.IgG1.3, соответственно;

(b) HC, содержащую CDR HC P1-061015 и LC, содержащую CDR LC P1-061015 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061015.IgG1.3, соответственно;

(c) HC, содержащую CDR HC P1-068757 и LC, содержащую CDR LC P1-068757 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068757.IgG1.3, соответственно;

(d) HC, содержащую CDR HC P1-068759 и LC, содержащую CDR LC P1-068759 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068759.IgG1.3, соответственно;

(e) HC, содержащую CDR HC P1-068761 и LC, содержащую CDR LC P1-068761 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761.IgG1.3, соответственно;

(f) HC, содержащую CDR HC P1-068763 и LC, содержащую CDR LC P1-068763 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068763.IgG1.3, соответственно;

(g) HC, содержащую CDR HC P1-068765 и LC, содержащую CDR LC P1-068765 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068765.IgG1.3, соответственно;

(h) HC, содержащую CDR HC P1-068767 и LC, содержащую CDR LC P1-068767 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767.IgG1.3, соответственно;

(i) HC, содержащую CDR HC P1-068769 и LC, содержащую CDR LC P1-068769 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068769.IgG1.3, соответственно;

(j) HC, содержащую CDR HC P1-068771 и LC, содержащую CDR LC P1-068771 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068771.IgG1.3, соответственно;

(k) HC, содержащую CDR HC P1-068773 и LC, содержащую CDR LC P1-068773 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068773.IgG1.3, соответственно;

(l) HC, содержащую CDR HC P1-068775 и LC, содержащую CDR LC P1-068775 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068775.IgG1.3, соответственно;

(m) HC, содержащую CDR HC P1-069059 и LC, содержащую CDR LC P1-069059 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069059.IgG1.3, соответственно;

(n) HC, содержащую CDR HC P1-069061 и LC, содержащую CDR LC P1-069061 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по

меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069061.IgG1.3, соответственно;

(o) HC, содержащую CDR HC P1-069063 и LC, содержащую CDR LC P1-069063 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069063.IgG1.3, соответственно;

(p) HC, содержащую CDR HC P1-069065 и LC, содержащую CDR LC P1-069065 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069065.IgG1.3, соответственно;

(q) HC, содержащую CDR HC P1-069067 и LC, содержащую CDR LC P1-069067 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069067.IgG1.3, соответственно;

(r) HC, содержащую CDR HC P1-069069 и LC, содержащую CDR LC P1-069069 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069069.IgG1.3, соответственно;

(s) HC, содержащую CDR HC P1-069071 и LC, содержащую CDR LC P1-069071 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069071.IgG1.3, соответственно;

(t) HC, содержащую CDR HC P1-069073 и LC, содержащую CDR LC P1-069073 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069073.IgG1.3, соответственно;

(u) HC, содержащую CDR HC P1-069075 и LC, содержащую CDR LC P1-069075 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069075.IgG1.3, соответственно;

(v) HC, содержащую CDR HC P1-069077 и LC, содержащую CDR LC P1-069077 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-069077.IgG1.3, соответственно;

(w) HC, содержащую CDR HC P1-068736 и LC, содержащую CDR LC P1-068736 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068736.IgG1.3, соответственно;

(x) HC, содержащую CDR HC P1-068738 и LC, содержащую CDR LC P1-068738 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068738.IgG1.3, соответственно;

(y) HC, содержащую CDR HC P1-068740 и LC, содержащую CDR LC P1-068740 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068740.IgG1.3, соответственно;

(z) HC, содержащую CDR HC P1-068742 и LC, содержащую CDR LC P1-068742 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068742.IgG1.3, соответственно;

(aa) HC, содержащую CDR HC P1-068744 и LC, содержащую CDR LC P1-068744 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по

меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068744.IgG1.3, соответственно;

(bb) HC, содержащую CDR HC P1-068746 и LC, содержащую CDR LC P1-068746 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068746.IgG1.3, соответственно;

(cc) HC, содержащую CDR HC P1-068748 и LC, содержащую CDR LC P1-068748 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068748.IgG1.3, соответственно;

(dd) HC, содержащую CDR HC P1-068750 и LC, содержащую CDR LC P1-068750 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068750.IgG1.3, соответственно;

(ee) HC, содержащую CDR HC P1-068752 и LC, содержащую CDR LC P1-068752 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068752.IgG1.3, соответственно;

(ff) HC, содержащую CDR HC P1-068754 и LC, содержащую CDR LC P1-068754 и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068754.IgG1.3, соответственно;

(gg) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E55A.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E55A и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E55A.IgG1.3, соответственно;

(hh) HC, содержащую CDR HC P1-068761_H100G.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_H100G и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_H100G.IgG1.3, соответственно;

(ii) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E56N.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E56N и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E56N.IgG1.3, соответственно;

(jj) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E55A_E56N.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E55A_E56N и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E55A_E56N.IgG1.3, соответственно;

(kk) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E30D.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E30D и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E30D.IgG1.3, соответственно;

(ll) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E30D_E55A.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E30D_E55A и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E30D_E55A.IgG1.3, соответственно;

(mm) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E56N_H100G.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E56N_H100G и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере

на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E56N_H100G.IgG1.3, соответственно;

(nn) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E30D_H100G.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E30D_H100G и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E30D_H100G.IgG1.3, соответственно;

(oo) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E30D_E56N.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E30D_E56N и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E30D_E56N.IgG1.3, соответственно;

(pp) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(qq) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E55A_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E55A_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E55A_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(rr) HC, содержащую CDR HC P1-068761_H100G_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_H100G_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_H100G_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(ss) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E30D_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E30D_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E30D_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(tt) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E56N_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E56N_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E56N_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(uu) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E32Y.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E32Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E32Y.IgG1.3, соответственно;

(vv) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E32Y_E55A.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E32Y_E55A и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E32Y_E55A.IgG1.3, соответственно;

(ww) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E32Y_E56N.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E32Y_E56N и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E32Y_E56N.IgG1.3, соответственно;

(xx) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E30D_E32Y.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E30D_E32Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере

на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E30D_E32Y.IgG1.3, соответственно;

(yy) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E32Y_H100G.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E32Y_H100G и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E32Y_H100G.IgG1.3, соответственно;

(zz) HC, содержащую CDR HC P1-068761_E32Y_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068761_E32Y_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068761_E32Y_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(aaa) HC, содержащую CDR HC P1-068767_D52N_D102V.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_D52N_D102V и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_D52N_D102V.IgG1.3, соответственно;

(bbb) HC, содержащую CDR HC P1-068767_D52N.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_D52N и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_D52N.IgG1.3, соответственно;

(ccc) HC, содержащую CDR HC P1-068767_D52N_E55A.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_D52N_E55A и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_D52N_E55A.IgG1.3, соответственно;

(ddd) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E55A_D102V.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E55A_D102V и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E55A_D102V.IgG1.3, соответственно;

(eee) HC, содержащую CDR HC P1-068767_D102V.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_D102V и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_D102V.IgG1.3, соответственно;

(fff) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E55A.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E55A и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E55A.IgG1.3, соответственно;

(ggg) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E30D_D52N.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E30D_D52N и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E30D_D52N.IgG1.3, соответственно;

(hhh) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E30D_D102V.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E30D_D102V и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E30D_D102V.IgG1.3, соответственно;

(iii) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E30D.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E30D и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по

меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E30D.IgG1.3, соответственно;

(jjj) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E30D_E55A.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E30D_E55A и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E30D_E55A.IgG1.3, соответственно;

(kkk) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E100fF_D102V.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E100fF_D102V и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E100fF_D102V.IgG1.3, соответственно;

(lll) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E55A_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E55A_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E55A_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(mmm)HC, содержащую CDR HC P1-068767_D52N_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_D52N_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_D52N_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(nnn) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(ooo) HC, содержащую CDR HC P1-068767_E30D_E100fF.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-068767_E30D_E100fF и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-068767_E30D_E100fF.IgG1.3, соответственно;

(ppp) HC, содержащую CDR HC P1-061029_F100fE_V102D.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-061029_F100fE_V102D и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061029_F100fE_V102D.IgG1.3, соответственно;

(qqq) HC, содержащую CDR HC P1-061029_F100fE.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-061029_F100fE и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061029_F100fE.IgG1.3, соответственно;

(rrr) HC, содержащую CDR HC P1-061029_V102D.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-061029_V102D и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061029_V102D.IgG1.3, соответственно;

(sss) HC, содержащую CDR HC P1-061029_Y32E.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-061029_Y32E и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061029_Y32E.IgG1.3, соответственно;

(ttt) HC, содержащую CDR HC P1-061029_Y32E_F100fE.IgG1.3 и LC, содержащую CDR LC P1-061029_Y32E_F100fE и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере

на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC P1-061029_Y32E_F100fE.IgG1.3, соответственно;

(uuu) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E31S и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E31S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S.IgG1.3, соответственно;

(vvv) HC, содержащую CDR HC P1-068744_H50I и LC, содержащую CDR LC P1-068744_H50I и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I.IgG1.3, соответственно;

(www) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E59Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E59Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E59Y.IgG1.3, соответственно;

(xxx) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E100S и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E100S.IgG1.3, соответственно;

(yyy) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E102Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E102Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E102Y.IgG1.3, соответственно;

(zzz) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E31S_H50I и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E31S_H50I и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_H50I.IgG1.3, соответственно;

(aaaa) HC, содержащую CDR HC P1-068744_H50I_E59Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_H50I_E59Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I_E59Y.IgG1.3, соответственно;

(bbbb) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E59Y_E100S и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E5;9Y_E100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E59Y_E100S.IgG1.3, соответственно;

(cccc) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E100S_E102Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E100S_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E100S_E102Y.IgG1.3, соответственно;

(dddd) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E31S_E102Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E31S_E102Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_E102Y.IgG1.3, соответственно;

(eeee) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E31S_E59Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E31S_E59Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по

меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_E59Y.IgG1.3, соответственно;

(ffff) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E31S_E100S и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E31S_E100S и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E31S_E100S.IgG1.3, соответственно;

(gggg) HC, содержащую CDR HC P1-068744_H50I_E100S и LC, содержащую CDR LC P1-068744_H50I_E100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I_E100S.IgG1.3, соответственно;

(hhhh) HC, содержащую CDR HC P1-068744_H50I_E102Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_H50I_E102Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_H50I_E102Y.IgG1.3, соответственно;

(iiii) HC, содержащую CDR HC P1-068744_E59Y_E102Y и LC, содержащую CDR LC P1-068744_E59Y_E102Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068744_E59Y_E102Y.IgG1.3, соответственно;

(jjjj) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H31S и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H31S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S.IgG1.3, соответственно;

(kkkk) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H32Y и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H32Y и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y.IgG1.3, соответственно;

(llll) HC, содержащую CDR HC P1-068748_D57K и LC, содержащую CDR LC P1-068748_D57K и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D57K.IgG1.3, соответственно;

(mmmm) HC, содержащую CDR HC P1-068748_D58Y и LC, содержащую CDR LC P1-068748_D58Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D58Y.IgG1.3, соответственно;

(nnnn) HC, содержащую CDR HC P1-068748_D100S и LC, содержащую CDR LC P1-068748_D100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D100S.IgG1.3, соответственно;

(oooo) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H31S_H32Y и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H31S_H32Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_H32Y.IgG1.3, соответственно;

(pppp) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H32Y_D57K и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H32Y_D57K и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по

меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y_D57K.IgG1.3, соответственно;

(qqqq) HC, содержащую CDR HC P1-068748_D57K_D58Y и LC, содержащую CDR LC P1-068748_D57K_D58Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D57K_D58Y.IgG1.3, соответственно;

(rrrr) HC, содержащую CDR HC P1-068748_D58Y_D100S и LC, содержащую CDR LC P1-068748_D58Y_D100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D58Y_D100S.IgG1.3, соответственно;

(ssss) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H31S_D57K и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H31S_D57K и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_D57K.IgG1.3, соответственно;

(tttt) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H31S_D58Y и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H31S_D58Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_D58Y.IgG1.3, соответственно;

(uuuu) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H31S_D100S и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H31S_D100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H31S_D100S.IgG1.3, соответственно;

(vvvv) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H32Y_D58Y и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H32Y_D58Y и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y_D58Y.IgG1.3, соответственно;

(wwww) HC, содержащую CDR HC P1-068748_H32Y_D100S и LC, содержащую CDR LC P1-068748_H32Y_D100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_H32Y_D100S.IgG1.3, соответственно; или

(xxxx) HC, содержащую CDR HC P1-068748_D57K_D100S и LC, содержащую CDR LC P1-068748_D57K_D100S и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL P1-068748_D57K_D100S.IgG1.3, соответственно.

В соответствии с некоторыми из указанных выше вариантов осуществления HC и/или LC могут отличаться от последовательности каждой из молекул (a) - (ttt) наличием 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, например, HC P1-061029 или одно из его производных может содержать одну или несколько замен K16R и T84A в области VH HC (P1-061015 и его производное уже содержат R и A в этих положениях, соответственно). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления LC P1-061015 или его производное может содержать замену T85V.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления AT к hVISTA может содержать:

(a) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061029.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029;

(b) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061015.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068757.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068759.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068763.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068765.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068769.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068771.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068773.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068775.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069059.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069061.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069063.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069065.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069067.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069069.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069071.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069073.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069075.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-069077.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068736.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068738.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068740.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068742.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность heavy chain f P1-068746.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068750.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068752.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068754.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E55A_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E30D.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E30D_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E56N_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E30D_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E30D_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E55A_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_H100G_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E30D_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E56N_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E32Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E32Y_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E32Y_E56N.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E30D_E32Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E32Y_H100G.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068761_E32Y_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_D52N_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_D52N.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_D52N_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E55A_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E30D_D52N.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E30D_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E30D.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E30D_E55A.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E100fF_D102V.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E55A_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_D52N_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068767_E30D_E100fF.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061029_F100fE_V102D.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061029_F100fE.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061029_V102D.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061029_Y32E.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-061029_Y32E_F100fE.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE

(uuu) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E31S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_H50I.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E59Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E31S_H50I.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_H50I_E59Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E59Y_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E100S_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E31S_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E31S_E59Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи P1-068744_E31S_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_H50I_E100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_H50I_E102Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068744_E59Y_E102Y.IgG1.3 и a VL и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H31S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H32Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_D57K.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H31S_H32Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H32Y_D57K.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_D57K_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_D58Y_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H31S_D57K.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H31S_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H31S_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H32Y_D58Y.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_H32Y_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности тяжелой цепи P1-068748_D57K_D100S.IgG1.3 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

необязательно причем VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или несколько замен K16R и T84A и необязательно причем VL в (b) или (uuu)-(xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в раскрытии предусмотрены мАТ к hVISTA, содержащие:

тяжелую цепь, состоящую из аминокислотных последовательностей тяжелой цепи (a) - (ttt), перечисленных выше, с последующим остатком Lys; и

легкую цепь, состоящую из аминокислотных последовательностей легкой цепи (a) - (ttt), перечисленных выше;

причем аминокислотные последовательности тяжелых цепей и легких цепей выбраны из тех же молекул антител (a) - (ttt), перечисленных выше.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность VH молекул антител, указанных в настоящем документе, но более предпочтительно, чем константную область тяжелой цепи IgG1.3, представленную среди последовательностей HC в таблице последовательностей в настоящем документе (и см. SEQ ID NO: 163), антитело может содержать отличную последовательность константной области тяжелой цепи, такую как константную область IgG1 дикого типа, такого как аллотип f IgG1 человека (IgG1f) (SEQ ID NO: 182) или модифицированную константную область IgG1, такую как IgG1.1f (SEQ ID NO: 183), или модифицированную константную область IgG1, такую как IgG1.P238K (SEQ ID NO: 184). Соответственно, варианты осуществления этого раскрытия включают в себя АТ к VISTA, содержащие:

(a) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029 (SEQ ID NO: 67) и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061015 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068757 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068759 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068763 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068765 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068769 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068771 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068773 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068775 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069059 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069061 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069063 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069065 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069067 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069069 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069071 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069073 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069075 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069077 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068736 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068738 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068740 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068742 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068746 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068750 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068752 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068754 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и a VL и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или несколько замен K16R и T84A и необязательно где VL (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления LC могут быть такими, как указано в (a) - (ttt) выше, но HC могут отличаться от последовательности каждой из молекул (a) – (ttt) наличием 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления например, HC P1-061029 или одна из ее производных может содержать одну или обе замены K16R и T84A в области VH HC (P1-061015 и его производные уже содержат R в положении 16 VH и A в положении 84 VH). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления VL P1-061015 или его производные могут содержать замену T85V.

Определенные варианты осуществления согласно настоящему раскрытию включают в себя AT к VISTA, содержащие:

(a) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029 (SEQ ID NO: 67) и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061015 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068757 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068759 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068763 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068765 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068769 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068771 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068773 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068775 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069059 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069061 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069063 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069065 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069067 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069069 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069071 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069073 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069075 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069077 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068736 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068738 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068740 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068742 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068746 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068750 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068752 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068754 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и a VL и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

где C-концевая аминокислота VH и N-концевая аминокислота SEQ ID NO: 182 образуют пептидную связь; и

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или обе замены K16R и T84A и необязательно где VL любого из (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытие предусматривает мАТ к hVISTA, содержащие:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотные последовательности (i) VH (a) - (ttt), перечисленные выше, (ii) SEQ ID NO: 182 и (iii) остаток Lys, где С-концевая аминокислота VH и N-концевая аминокислота SEQ ID NO: 182 образуют пептидную связь и где С-концевая аминокислота SEQ ID NO: 182 соединена с N-концом Lys; и

легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи (a) - (xxxx), перечисленных выше;

где аминокислотные последовательности VH и легкой цепи выбраны из тех же молекул антител (a) - (xxxx), перечисленных выше.

Определенные варианты осуществления согласно настоящему раскрытию включают в себя АТ к VISTA, содержащие:

(a) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029 (SEQ ID NO: 67) и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061015 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068757 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068759 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068763 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068765 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068769 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068771 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068773 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068775 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069059 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069061 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069063 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069065 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069067 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069069 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069071 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069073 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069075 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069077 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068736 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068738 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068740 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068742 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068746 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068750 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068752 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068754 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE

(uuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и a VL и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или обе замены K16R и T84A и необязательно где VL любого из (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

Определенные варианты осуществления согласно настоящему раскрытию включают в себя АТ к VISTA, содержащие:

(a) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029 (SEQ ID NO: 67) и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061015 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068757 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068759 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068763 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068765 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068769 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068771 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068773 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068775 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069059 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069061 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069063 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069065 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069067 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069069 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069071 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069073 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069075 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069077 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068736 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068738 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068740 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068742 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068746 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068750 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068752 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068754 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую

цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую

цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и a VL и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую

цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

где C-концевая аминокислота VH и N-концевая аминокислота SEQ ID NO: 183 образуют пептидную связь; и

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или обе замены K16R и T84A и необязательно где VL любого из (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытие предусматривает мАТ к hVISTA, содержащие:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотные последовательности (i) a VH (a) - (xxxx), перечисленные выше, (ii) SEQ ID NO: 183 и (iii) остаток Lys, где C-концевая аминокислота VH и N-концевая аминокислота SEQ ID NO: 183 образуют пептидную связь и где C-концевая аминокислота SEQ ID NO: 183 соединена с N-концом Lys; и

легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи (a) - (xxxx), перечисленных выше;

где аминокислотные последовательности VH и легкой цепи выбраны из тех же молекул антител (a) - (xxxx), перечисленных выше.

Дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия предусматривают АТ к VISTA, содержащие:

(a) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029 (SEQ ID NO: 67) и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061015 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068757 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068759 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068763 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068765 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068769 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068771 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068773 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068775 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069059 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069061 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069063 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069065 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069067 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069069 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069071 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069073 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069075 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069077 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068736 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068738 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068740 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068742 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068746 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068750 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068752 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068754 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и a VL и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи P1-068748_D57K_D100S, и

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или обе замены K16R и T84A и необязательно где VL любого из (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

Дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия предусматривают АТ к VISTA, содержащие:

(a) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029 (SEQ ID NO: 67) и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029 (SEQ ID NO: 70);

(b) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061015 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061015;

(c) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068757 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068757;

(d) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068759 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068759;

(e) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761;

(f) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068763 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068763;

(g) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068765 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068765;

(h) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767;

(i) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068769 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068769;

(j) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068771 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068771;

(k) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068773 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068773;

(l) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068775 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068775;

(m) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069059 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069059;

(n) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069061 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069061;

(o) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069063 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069063;

(p) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069065 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069065;

(q) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069067 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069067;

(r) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069069 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069069;

(s) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069071 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069071;

(t) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069073 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069073;

(u) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069075 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069075;

(v) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-069077 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-069077;

(w) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068736 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068736;

(x) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068738 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068738;

(y) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068740 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068740;

(z) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068742 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068742;

(aa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744;

(bb) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068746 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068746;

(cc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748;

(dd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068750 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068750;

(ee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068752 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068752;

(ff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068754 и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068754;

(gg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A;

(hh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G;

(ii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N;

(jj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E56N;

(kk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D;

(ll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E55A;

(mm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_H100G;

(nn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_H100G;

(oo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E56N;

(pp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E100fF;

(qq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E55A_E100fF;

(rr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_H100G_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_H100G_E100fF;

(ss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E100fF;

(tt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E56N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E56N_E100fF;

(uu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y;

(vv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E55A;

(ww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E56N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E56N;

(xx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E30D_E32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E30D_E32Y;

(yy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_H100G и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_H100G;

(zz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068761_E32Y_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068761_E32Y_E100fF;

(aaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_D102V;

(bbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N;

(ccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E55A;

(ddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_D102V;

(eee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D102V;

(fff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A;

(ggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D52N и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D52N;

(hhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_D102V;

(iii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D;

(jjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E55A и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E55A;

(kkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF_D102V и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF_D102V;

(lll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E55A_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E55A_E100fF;

(mmm)тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_D52N_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_D52N_E100fF;

(nnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E100fF;

(ooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068767_E30D_E100fF и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068767_E30D_E100fF;

(ppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE_V102D;

(qqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_F100fE;

(rrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_V102D и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_V102D;

(sss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E;

(ttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-061029_Y32E_F100fE и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-061029_Y32E_F100fE;

(uuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S;

(vvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I;

(www) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y;

(xxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S;

(yyy) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E102Y;

(zzz) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_H50I и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_H50I;

(aaaa) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E59Y;

(bbbb) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E5;9Y_E100S;

(cccc) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E100S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E100S_E102Y;

(dddd) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E102Y;

(eeee) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E59Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E59Y;

(ffff) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E31S_E100S;

(gggg) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E100S;

(hhhh) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_H50I_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_H50I_E102Y;

(iiii) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068744_E59Y_E102Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и a VL и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068744_E59Y_E102Y;

(jjjj) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S;

(kkkk) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y;

(llll) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K;

(mmmm) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y;

(nnnn) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D100S;

(oooo) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_H32Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_H32Y;

(pppp) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D57K;

(qqqq) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D58Y;

(rrrr) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D58Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую

цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D58Y_D100S;

(ssss) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D57K и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D57K;

(tttt) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D58Y;

(uuuu) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H31S_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H31S_D100S;

(vvvv) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D58Y и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D58Y;

(wwww) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_H32Y_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_H32Y_D100S; или

(xxxx) тяжелую цепь, содержащую (i) аминокислотную последовательность VH P1-068748_D57K_D100S и (ii) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184 и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи P1-068748_D57K_D100S,

где C-концевая аминокислота VH и N-концевая аминокислота SEQ ID NO: 184 образуют пептидную связь; и

необязательно где VH в любом из (a) или (c) - (ttt) содержит одну или обе замены K16R и T84A и необязательно где VL любого из (b) или (uuu) - (xxxx) содержит замену T85V.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытие предусматривает мАТ к hVISTA, содержащие:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотные последовательности (i) a VH (a) - (xxxx) перечисленные выше, (ii) SEQ ID NO: 184 и (iii) остаток Lys, где C-концевая аминокислота VH

и N-концевая аминокислота SEQ ID NO: 184 образуют пептидную связь и где C-концевая аминокислота SEQ ID NO: 184 соединена с N-концом Lys; и

легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности легкой цепи (a) - (xxxx) перечисленные выше;

где аминокислотные последовательности VH и легкой цепи выбраны из тех же молекул антител (a) - (xxxx), перечисленных выше.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать аминокислотную последовательность VH, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061029, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061029, в которых по меньшей мере один остаток был заменен на D, E или H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждая из CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029 содержит один, два или три остатка, замещенных на D, E или H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать аминокислотную последовательность VH, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична P1-061029, при этом антитело содержит CDR1 VH, содержащую один или два остатка D или E в положениях аминокислот 4, 5 или 7 CDR1, и/или содержит CDR2 VH с одним, двумя или тремя остатками D, E или H в положениях 3, 5, 6 или 7 CDR2 и/или CDR3 VH с одним, двумя или тремя остатками D, E или H в положениях 6, 12 или 14 CDR 3. (см. Табл. 5 ниже для примеров антител, подпадающих под эти варианты осуществления). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждая из CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061015 содержит один, два или три остатка, замещенных D, E или H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать аминокислотную последовательность VH, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061015, при этом антитело содержит CDR1 VH, содержащую один или два остатка D или E в положениях аминокислот 4, 5, 6 или 7 CDR1, такие как остаток H или E в положении 5, и/или остаток H в положении 5 и/или 6, и/или

содержит CDR2 VH с одним, двумя или тремя остатками D, E или H в положениях 1, 5, 9 и/или 10 CDR2, таких как в положениях 1 и 9 или 10, или 9 и/или 10, и/или CDR3 VH с одним, двумя или тремя остатками D, E или H в положениях 6 и/или 12 CDR3. В таких случаях вариабельная область легкой цепи может содержать CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-061029 или P1-061015 или их производных, таких как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, и/или вариабельная область легкой цепи может быть на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной P1-061029 или P1-061015 или их производным, таким как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-

069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать аминокислотную последовательность VH, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061015, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061015, в которых по меньшей мере один остаток был заменен на D, E или H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждая из CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061015 содержит один, два или три остатка, замещенных на D, E или H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ к hVISTA может содержать аминокислотную последовательность VH, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей

мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична P1-061015, при этом антитело содержит CDR1 VH, содержащую один или два остатка D, E, или H в положениях аминокислот 6, 7, 8 или 9 CDR1, и/или содержит CDR2 VH с одним, двумя или тремя остатками D, E или H в положениях 1, 2, 4 или 8-11 CDR2 и/или CDR3 VH с одним, двумя или тремя остатками D, E или H в положениях 2, 3, 6, 7 или 12 CDR 3. (см. Табл. 6 ниже для примеров антител, подпадающих под эти варианты осуществления). В таких случаях вариабельная область легкой цепи может содержать CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-061029 или P1-061015 или их производных, таких как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, и/или вариабельная область легкой цепи может быть на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%,

по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной P1-061029 или P1-061015 или их производным, таким как P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такие модифицированные производные антитела к hVISTA P1-061029 или P1-061015 характеризуются одной или несколькими из следующих характеристик:

- специфическое связывание с hVISTA, например, богатой гистидином областью ECD или полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 под SEQ ID NO: 2, при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;

- отсутствие специфического связывания с hVISTA, например, богатой гистидином областью ECD или полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 под SEQ ID NO: 2, при физиологическом значении pH или нейтральном значении pH, например, pH 7,4 или pH 7,0;
- специфическое связывание с VISTA яванского макака, например, богатой гистидином областью ECD, при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;
- отсутствие значительного связывания с VISTA яванского макака, например, богатой гистидином области ECD, при физиологическом значении pH или нейтральном значении pH, например, pH 7,4 или pH 7,0;
- сниженное связывание с hVISTA-ECD, содержащим замену в одной или нескольких из следующих аминокислот: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127 по сравнению с hVISTA ECD, содержащим SEQ ID NO: 2;
- перекрестная конкуренция за связывание с hVISTA с P1-061029, P1-068761, P1-068767, P1-061015, P1-068744 и/или P1-068748;
- ингибирование связывания hVISTA с Т-клетками человека, экспрессирующими VISTA (например, наивными или активированными Т-клетками) при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;
- ингибирование связывания hVISTA с PSGL-1 при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5 (например, ингибированием взаимодействия между H153 и H154 hVISTA, содержащим SEQ ID NO: 1, и тирозины в Y46 и Y48 PSGL-1), при этом PSGL-1 присутствует с сиалилированным антигеном Lewis X или без него, и при этом тирозины предпочтительно представляют собой сульфотирозины;
- ингибирование связывания hVISTA с VSIG-3;
- среднее время удержания (MRT), составляющее по меньшей мере 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 600 или 700 часов (например, по меньшей мере 350 часов) у яванских макак, измеренным, например, как описано в примерах;
- стимуляция активации Т-клеток, например, посредством усиления пролиферации Т-клеток; усиления продуцирования IFN-γ Т-клетками; и/или стимуляции опосредованной Т-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB;
- ингибирование опосредованной VISTA межклеточной адгезии;
- специфическое связывание с hVISTA в образцах опухолевых клеток человека или образцах воспаленной ткани человека, которые экспрессируют VISTA;

- приведение в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или все) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124 (Табл. 21), как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA (SEQ ID NO: 2);
- связывание с областью 1: $_{57}$LGPVDKGHDVTF$_{68}$ (SEQ ID NO: 566); областью 2: $_{86}$RRPIRNLTFQDL$_{97}$ (SEQ ID NO: 567); и областью 3: $_{148}$VVEIRHHHSEHRVHGAME$_{165}$ (SEQ ID NO: 568) hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и при этом необязательно связывание является наиболее сильным с областью 2, как определено посредством MS-HDX, как описано в примерах;
- связывание с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- приведение в контакт с H121, H122 и/или H123 зрелого hVISTA (расстояние 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- приведение в контакт с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, расположенных в CDR1, CDR2 или CDR3 VH;
- накапливается преимущественно в опухолевых тканях у мышей с нокином по VISTA человека, несущих опухоли MC38, по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с кровью и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки, как описано в примерах;
- накапливается преимущественно в опухолях пациентов по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с кровью и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки (например, обнаруживается путем введения Ab, меченных PET-меткой);
- специфическое связывание с hVISTA в кислых условиях (например, при pH 6,5 со значением K_D (и/или k_{off}), которое по меньшей мере в 10, 100 или 1000 раз ниже, чем его K_D или k_{off} связывания с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR), как описано в Примере 30 в данном документе;
- ингибирует связывание hVISTA с клеткой, с которой связывается hVISTA (например, с клеткой, экспрессирующей PSGL-1), при этом связывание определяют в соответствии с протоколом, описанным в Примере 31 в данном документе (необязательно при этом клетка представляет собой лейкоцит, PBMC или Т-клетку человека);

- блокирует или перекрестно блокирует связывание любого из антител, описанных в данном документе, как определено с применением конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа SPR, как описано в Примере 32 в данном документе; и
- любая совокупность дополнительных характеристик, изложенных в формуле изобретения и/или в примерах.

Константные области иллюстративных антител

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, описанное в данном документе, содержит одну или несколько константных областей человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления константная область тяжелой цепи человека относится к изотипу, выбранному из IgA, IgG и IgD. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления константная область легкой цепи человека относится к изотипу, выбранному из κ и λ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG человека, такого как IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, описанное в данном документе, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь κ человека.

Выбор константной области тяжелой цепи может определить, будет ли антитело выполнять эффекторную функцию *in vivo*. Такая эффекторная функция в некоторых вариантах осуществления включает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или комплементзависимую цитотоксичность (CDC) и может приводить к гибели клетки, с которой связывается антитело. В некоторых способах лечения, в том числе способах лечения некоторых видов рака, может быть желательным уничтожение клеток, например, когда антитело связывается с клеткой, которая поддерживает сохранение или рост опухоли. Иллюстративные клетки, которые могут поддерживать сохранение или рост опухоли, включают без ограничения сами опухолевые клетки, клетки, которые способствуют рекрутингу сосудистой сети в опухоль, и клетки, которые предоставляют лиганды, факторы роста или контррецепторы, которые поддерживают или стимулируют рост опухоли или выживаемость опухоли. В некоторых вариантах осуществления, когда желательна

эффекторная функция, выбирают антитело, содержащее тяжелую цепь IgG1 человека или тяжелую цепь IgG3 человека.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело, предусмотренное в данном документе, изменяют для увеличения или уменьшения степени, до которой антитело является гликозилированным. Добавление или удаление сайтов гликозилирования к антителу может быть удобным образом осуществлено путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, что один или несколько сайтов гликозилирования создаются или удаляются.

Если антитело содержит Fc-область, углевод, присоединенный к нему, может быть изменен. Нативные антитела, продуцируемые клетками млекопитающих, в типичном случае содержат разветвленный биантенарный олигосахарид, который, как правило, присоединяется посредством N-связи к Asn297 домена CH2 Fc-области. См., например, Wright *et al. TIBTECH* 15:26-32 (1997). Олигосахарид может включать в себя различные углеводы, например, маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в «стволе» биантенарной олигосахаридной структуры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления могут быть выполнены модификации олигосахарида в антителе по настоящему изобретению для создания антител с определенными улучшенными свойствами. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело может быть афукозилировано, например, посредством мутирования остатков, таких как Asn297, которые обычно гликозилированы посредством гликозилирований с содержанием фукозы, или другими способами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела по настоящему изобретению могут содержать афукозилированную константную область IgG1 человека.

Дополнительно предусмотрены антитела с разделенными пополам олигосахаридами, например, в которых биантенарный олигосахарид, присоединенный к Fc-области антитела, разделен пополам с помощью GlcNAc. Такие антитела могут иметь пониженное фукозилирование и/или улучшенную функцию ADCC. Примеры таких антител описаны, например, в WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); патенте США № 6602684 (Umana *et al.*); и US 2005/0123546 (Umana *et al.*). Также предусмотрены антитела по меньшей мере с одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенном к Fc-области. Такие антитела могут характеризоваться улучшенной функцией CDC. Такие антитела описаны, например, в WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.); и WO 1999/22764 (Raju, S.).

Также предусмотрены антитела с аминоконцевыми лидерными участками. Например, один или несколько аминокислотных остатков аминоконцевой лидерной последовательности присутствуют на аминоконце любой одной или нескольких тяжелых или легких цепей антитела. Иллюстративный аминоконцевой лидерный участок содержит три аминокислотных остатка, VHS, присутствующие на одной или обеих легких цепях антитела, или состоит из них.

Время полужизни *in vivo* или в сыворотке крови полипептидов, связывающих FcRn человека с высокой аффинностью, можно анализировать, например, у трансгенных мышей, у человека или у отличных от человека приматов, которым вводят полипептиды с вариантной Fc-областью. См. также, например, Petkova *et al. International Immunology* 18(12):1759-1769 (2006).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения афукозилированное антитело опосредует ADCC в присутствии эффекторных клеток человека более эффективно, чем исходное антитело, которое содержит фукозу. Как правило, активность в виде ADCC может быть определена с использованием анализа ADCC *in vitro*, как описано в данном документе, но предусмотрены и другие анализы или способы определения активности ADCC, например, в животной модели и т.д.

В соответствии с определенными вариантами осуществления Fc-область изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной (эффекторных) функции (функций) антитела. Например, одна или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320, 322, 330 и/или 331 могут быть заменены другим аминокислотным остатком, вследствие чего антитело имеет измененную аффинность к эффекторному лиганду, но сохраняет антигенсвязывающую способность родительского антитела. Эффекторный лиганд, аффинность в отношении которого изменяют, может представлять собой, например, рецептор Fc или компонент C1 системы комплемента. Этот подход дополнительно подробно описан в обоих патентах США №№ 5624821 и 5648260 Winter *et al.*

В некоторых примерах одна или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 329, 331 и 322, могут быть заменены другим аминокислотным остатком, вследствие чего антитело имеет измененное связывание с C1q и/или сниженную либо устраненную комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Этот подход дополнительно подробно описан в патенте США 6194551 Idusogie *et al.*

В некоторых примерах одна или несколько аминокислотных остатков в положениях аминокислот 231 и 239 изменены для изменения способности антитела фиксировать

комплемент. Этот подход дополнительно подробно описан в публикации PCT WO 94/29351 Bodmer *et al.* В некоторых примерах Fc-область может быть модифицирована для снижения антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и/или для снижения аффинности в отношении рецептора Fcγ посредством модификации одной или нескольких аминокислот в следующих положениях: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241 , 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 или 439. Иллюстративные замены включают 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D и 332E. Иллюстративные варианты включают 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T и 267E/268F7324T. Другими модификациями Fc, которые могут быть выполнены в отношении Fc, являются модификации для снижения или устранения связывания с FcγR и/или белками комплемента, за счет чего снижаются или устраняются опосредованные Fc эффекторные функции, такие как ADCC, ADCP и CDC. Иллюстративные модификации включают без ограничения замены, вставки и делеции в положениях 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 328, 330 и/или 331 (например, 330 и 331), при этом нумерация соответствует EU-индексу. Иллюстративные замены включают без ограничения 234A, 235E, 236R, 237A, 267R, 269R, 325L, 328R, 330S и 331S (например, 330S и 331S), при этом нумерация соответствует EU-индексу. Вариант Fc может содержать 236R/328R. Другие модификации для снижения взаимодействий FcγR и комплемента включают замены 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P и 234V, а также удаление гликозилирования в положении 297 мутационными или ферментативными средствами или посредством продуцирования в организмах, таких как бактерии, которые не гликозилируют белки. Эти и другие модификации описаны в Strohl, 2009, *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691. Например, константная Fc-область IgG1.3 человека содержит замены L234A, L235E и G237A. IgG1fa.P238K (или IgG1.P238K) содержит замену P238K. IgG1.1f содержит замены L234A, L235E, G237A, A330S и P331S.

Также можно использовать варианты Fc, которые приводят к повышению аффинности в отношении ингибирующего рецептора FcγRIIb. Такие варианты могут предусматривать слитый белок Fc с иммуномодулирующими видами активности, связанными с клетками FcγRIIb, в том числе, например, B-клетками и моноцитами. В соответсвтии с одним вариантом осуществления варианты Fc предусматривают избирательно повышенную аффинность в

отношении FcγRIIb по сравнению с одним или несколькими активирующими рецепторами. Модификации для изменения связывания с FcγRIIb включают одну или несколько модификаций в положении, выбранном из группы, состоящей из 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 330, 331 и 332 в соответствии с EU-индексом. Иллюстративные замены для повышения аффинности в отношении FcγRIIb включают без ограничения 234A, 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235E, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237A, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 330S, 331S и 332E. Иллюстративные замены включают 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W и 328Y. Другие варианты Fc для повышения связывания с FcγRIIb включают 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E и 267E/328F.

Другие модификации для повышения взаимодействий FcγR и комплемента включают без ограничения замены 298A, 333A, 334A, 326A, 2471, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 3051 и 396L. Эти и другие модификации описаны в Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691. Модификации Fc, которые приводят к повышению связывания с рецептором Fcγ, включают модификации аминокислот в любом одном или нескольких положениях аминокислот 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439 Fc-области, при этом нумерация остатков в Fc-области соответствует нумерации согласно EU-индекса, как в публикации патента № WO 00/42072.

Необязательно Fc-область может содержать не встречающийся в природе аминокислотный остаток в дополнительных и/или альтернативных положениях, известных специалисту в данной области техники (см., например, патенты США №№ 5624821; 6277375; 6737056; 6194551; 7317091; 8101720; патентных публикациях PCX WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 и WO 06/0201 14).

Аффинности и связывающие свойства Fc-области в отношении ее лиганда могут быть определены с помощью различных методов анализа *in vitro* (биохимических или иммунологических анализов), известных из уровня техники, в том числе без ограничения равновесных методов (например, твердофазного иммуноабсорбционного анализа (ELISA) или радиоиммунологического анализа (RIA)), или кинетических методов (например, анализа BIACORE), и других методов, такие как анализы непрямого связывания, анализы конкурентного ингибирования, резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET), гель-

электрофорез и хроматография (например, гель-фильтрация). В этих и других методах можно использовать метку на одном или нескольких исследуемых компонентах и/или использовать различные методы обнаружения, в том числе без ограничения хромогенные, флуоресцентные, люминесцентные или изотопные метки. Подробное описание аффинности и кинетики связывания можно найти в публикации Paul, W.E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999), в которой основное внимание уделяется взаимодействиям антитело-иммуноген.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело модифицируют для увеличения его биологического периода полужизни. Возможны различные подходы. Например, это можно сделать посредством повышения аффинности связывания Fc-области с FcRn. Например, один или несколько из следующих остатков могут быть мутированы: 252, 254, 256, 433, 435, 436, как описано в патенте США № 6277375. Конкретные иллюстративные замены включают одно или несколько из следующего: T252L, T254S и/или T256F. В качестве альтернативы, для увеличения биологического периода полужизни антитело может быть изменено в области CH1 или CL для того, чтобы содержать эпитоп, связывающий рецептор реутилизации, состоящий из двух петель домена CH2 Fc-области IgG, как описано в патентах США №№ 5869046 и 6121022 Presta *et al.* Другие иллюстративные варианты, которые приводят к повышению связывания с FcRn и/или улучшению фармакокинетических свойств, включают замены в положениях 259, 308, 428 и 434, в том числе, например, 2591, 308F, 428L, 428M, 434S, 434H, 434F, 434Y и 434X1. Другие варианты, которые приводят к повышению связывания Fc с FcRn, включают: 250E, 250Q, 428L, 428F, 250Q/428L (Hinton *et al.* 2004, *J. Biol. Chem.* 279(8): 6213-6216, Hinton *et al.* 2006 *Journal of Immunology* 176:346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 311A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 311S, 433R, 433S, 433L, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall Acqua *et al. Journal of Immunology*, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua *et al.*, 2006, *Journal of Biological Chemistry* 281:23514-23524). Другие модификации для модуляции связывания FcRn описаны в Yeung *et al.*, 2010, *J Immunol*, 182:7663-7671.

В соответствии с определенными вариантами осуществления можно использовать изотипы гибридного IgG с определенными биологическими характеристиками. Например, гибридный вариант IgG1/IgG3 может быть сконструирован путем замены положений IgG1 в области CH2 и/или CH3 аминокислотами из IgG3 в положениях, в которых два изотипа различаются. Таким образом, может быть сконструирован гибридный вариант антитела IgG,

содержащий одну или несколько замен, например, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 4221, 435R и 436F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, гибридный вариант IgG1/IgG2 может быть сконструирован путем замены положений IgG2 в области CH2 и/или CH3 аминокислотами из IgG1 в положениях, в которых два изотипа различаются. Таким образом, можно сконструировать гибридный вариант антитела IgG, содержащий одну или несколько замен, например, одну или несколько из следующих аминокислотных замен: 233E, 234L, 235L, -236G (относится к вставке глицина в положении 236) и 327A.

Кроме того, были картированы сайты связывания FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn IgG1 человека и описаны варианты с улучшенным связыванием (см. Shields, R.L. *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604). Показано, что специфические мутации в положениях 256, 290, 298, 333, 334 и 339 приводили к улучшению связывания с FcγRIII. Кроме того, показано, что следующие комбинированные мутанты приводили к улучшению связывания с FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A и S298A/E333A/K334A, которые, как было показано, демонстрировали повышенное связывание с FcγRIIIa и активность в виде ADCC (Shields *et al.*, 2001). Были идентифицированы другие варианты IgG1 со значительно повышенным связыванием с FcγRIIIa, в том числе варианты с мутациями S239D/I332E и S239D/I332E/A330L, которые характеризовались наиболее высоким повышением аффинности в отношении FcγRIIIa, снижением связывания с FcγRIIb и высокой цитотоксической активностью у яванских макак (Lazar *et al.*, 2006). Введение тройных мутаций в антитела, такие как алемтузумаб (специфический в отношении CD52), трастузумаб (специфический в отношении HER2/neu), ритуксимаб (специфический в отношнеии CD20) и цетуксимаб (специфический в отношении EGFR), приводило к значительному повышению активности ADCC *in vitro*, и вариант S239D/I332E характеризовался повышенной способностью к деплеции B-клеток у обезьян (Lazar *et al.*, 2006). Кроме того, были идентифицированы мутанты IgG1, содержащие мутации L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L, которые характеризовались повышенным связыванием с FcγRIIIa, и сопутствующую повышенную активность ADCC у трансгенных мышей, экспрессирующих FcγRIIIa человека, в моделях B-клеточных злокачественных новообразований и рака молочной железы (Stavenhagen *et al.*, 2007; Nordstrom *et al.*, 2011). Другие мутанты Fc, которые могут быть использованы, включают: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/ P396L и M428L/N434S.

В соответствии с определенными вариантами осуществления выбирают Fc, который характеризуется сниженным связыванием с FcγR. Иллюстративный Fc, например, Fc IgG1 со сниженным связыванием с FcγR содержит следующие три аминокислотные замены: L234A, L235E и G237A.

В соответствии с определенными вариантами осуществления выбирают Fc, который характеризуется сниженной фиксацией комплемента. Иллюстративный Fc, например, Fc IgG1 со сниженной фиксацией комплемента содержит следующие две аминокислотные замены: A330S и P331S.

В соответствии с определенными вариантами осуществления Fc выбирают таким образом, что он не характеризуется по сути никакой эффекторной функцией, т.е. он характеризуется сниженным связыванием с FcγR и сниженной фиксацией комплемента. Иллюстративный Fc, например, Fc IgG1, который не характеризуется эффекторной функцией, содержит следующие пять мутаций: L234A, L235E, G237A, A330S и P331S.

При использовании константного домена IgG4 он может содержать замену S228P, которая имитирует шарнирную последовательность в IgG1 и тем самым стабилизирует молекулы IgG4.

Также могут быть использованы модификации Fc, описанные в WO 2017/087678 или WO 2016081746.

В соответствии с определенными вариантами осуществления модифицируется гликозилирование антитела. Например, может быть получено агликозилированное антитело (т.е. антитело не характеризуется гликозилированием). Гликозилирование можно изменить, например, для повышения аффинности антитела к антигену. Таких углеводных модификаций можно достичь с помощью, например, изменения одного или нескольких сайтов гликозилирования в пределах последовательности антитела. Например, можно выполнить одну или несколько аминокислотных замен, которые приводят к устранению одного или нескольких сайтов гликозилирования каркаса вариабельной области для того, чтобы устранить за счет этого гликозилирование в этом сайте. Такое агликозилирование может приводить к повышению аффинности антитела в отношении антигена. Такой подход более подробно описан в патентах США №№ 5714350 и 6350861 за авторством Co *et al.*

Гликозилирование константной области в N297 можно предупредить путем мутирования остатка N297 на другой остаток, например, N297A, и/или путем мутирования прилегающей аминокислоты, например, 298, чтобы за счет этого уменьшить гликозилирование в N297.

В качестве дополнения или в качестве альтернативы может быть получено антитело, которое характеризуется измененным типом гликозилирования, такое как гипофукозилированное антитело, характеризующееся сниженными количествами фукозильных остатков, или антитело, характеризующееся повышенными количествами бисектных структур GlcNac. Было продемонстрировано, что такие измененные паттерны гликозилирования приводят к повышению способности антител к ADCC. Такие углеводные модификации могут быть выполнены, например, путем экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным механизмом гликозилирования. Клетки с измененным механизмом гликозилирования были описаны в данной области техники и могут быть использованы в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются рекомбинантные антитела, описанные в данном документе, чтобы за счет этого продуцировать антитело с измененным гликозилированием. Например, в EP 1176195 за авторством Hanai *et al.* описывается клеточная линия с функциональным нарушением гена FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, в результате чего антитела, экспрессируемые в такой клеточной линии, характеризуются гипофукозилированием. В публикации PCT WO 03/035835 за авторством Presta описывается разновидность клеточной линии CHO, клетки Lec13, со сниженной способностью присоединять фукозу к соединенным с Asn(297) углеводам, также приводя к гипофукозилированию антител, экспрессируемых в этой клетке хозяина (см. также Shields, R.L. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740). В публикации PCT WO 99/54342 за авторством Umana *et al.* описываются клеточные линии, разработанные для экспрессии гликопротеин-модифицирующих гликозилтрансфераз (например, бета(1,4)-N-ацетилглюкозамилтрансферазы III (GnTIII)), в результате чего антитела, экспрессируемые в разработанных клеточных линиях характеризуются повышенным количеством бисектных структур GlcNac, что приводит к повышенной активности в виде ADCC антител (смотри также Umana *et al.* (1999) *Nat. Biotech.* 17: 176-180).

Другой модификацией антител, описанных в данном документе, является пегилирование. Антитело может быть пегилировано, например, для повышения биологического (например, в сыворотке крови) периода полужизни антитела. Для пегилирования антитела антитело или его фрагмент обычно подвергают взаимодействию с полиэтиленгликолем (PEG), таким как реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное PEG, в условиях, в которых одна или несколько групп PEG присоединяются к антителу или фрагменту антитела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пегилирование осуществляется посредством реакции ацилирования или реакции

алкилирования с реакционноспособной молекулой PEG (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Предполагается, что используемый в данном документе термин «полиэтиленгликоль» охватывает любую из форм PEG, которую применяли для получения производных других белков, таких как моно(C1-C10)алкокси- или арилокси-полиэтиленгликоля или полиэтиленгликоль-малеимида. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело, подлежащее пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Способы пегилирования белков известны из уровня техники и могут применяться в отношении антител, описанных в данном документе. См., например, EP 0154316 за авторством Nishimura *et al.* и EP 0401384 за авторством Ishikawa *et al.*

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело, связывающееся с VISTA, описанное в данном документе, модифицировано для избирательного блокирования связывания антигена в тканях и средах, где связывание антигена было бы вредным, но допускало связывание антигена там, где оно было бы полезным («активируемое антитело»). В соответствии с одним вариантом осуществления создается «маска» блокирующего пептида, которая специфически связывается с антигенсвязывающей поверхностью антитела и препятствует связыванию антигена, при этом эта маска связана с каждым из связывающих плеч антитела расщепляемым пептидазой линкером. См., например, патент США № 8518404 за авторством CytomX. Такие конструкции применимы для лечения различных видов рака, при которых уровни протеазы значительно повышены в микроокружении опухоли по сравнению с неопухолевыми тканями. Избирательное расщепление расщепляемого линкера в микроокружении опухоли позволяет диссоциировать маскирующий/блокирующий пептид, обеспечивая избирательное связывание антигена в опухоли, а не в периферических тканях, в которых связывание антигена может вызывать нежелательные побочные эффекты. Примеры блокирующих пептидов, связанных с антителами, представлены в WO 2018/08555.

В качестве альтернативы, в связанном варианте осуществления разработано бивалентное связывающее соединение («маскирующий лиганд»), содержащее два антигенсвязывающих домена, которые связываются с обеими антигенсвязывающими поверхностями (бивалентного) антитела и препятствуют связыванию антигена, в котором две маски связывающих домена связаны друг с другом (но не с антителом) расщепляемым линкером, например расщепляемым пептидазой. См., например, межд. публ. патент. заявки США № WO 2010/077643 за авторством Tegopharm Corp. Маскирующие лиганды могут содержать антиген, с которым антитело должно связываться, или происходить из него, или

могут быть образованы независимо. Такие маскирующие лиганды применимы для лечения различных видов рака, при которых уровни протеазы значительно повышены в микроокружении опухоли по сравнению с неопухолевыми тканями. Избирательное расщепление расщепляемого линкера в микроокружении опухоли позволяет диссоциировать два связывающих домена друг от друга, снижая авидность в отношении антигенсвязывающих поверхностей антитела. Возникающая в результате диссоциация маскирующего лиганда от антитела способствует избирательному связыванию антигена в опухоли, а не в периферических тканях, в которых связывание антигена может вызывать нежелательные побочные эффекты.

Нуклеиновые кислоты и клетки-хозяева

Также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело или его тяжелую или легкую цепь или его часть. Иллюстративные нуклеиновые кислоты приведены в таблице последовательностей. Любая нуклеиновая кислота, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична нуклеиновой кислоты в таблице последовательностей, охватывается в данном документе. Также охватываются композиции, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, предусмотренное в данном документе, а также клетки, содержащие их, и способы получения антител, включающие культивирование клетки, трансформированной нуклеиновой кислотой, кодирующей антитело к VISTA, и выделение антитела из среды или клетки.

Способы лечения с применением связывающих VISTA-ECD АТ и соответствующие фармацевтические композиции

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к VISTA, которое связывается с VISTA при низком значении pH, и, например, не характеризуется значительным связыванием при нейтральном или физиологическом значении pH, может представлять собой антагонистическое антитело к VISTA, т.е. антитело, которое ингибирует действие VISTA таким образом, что иммунный ответ стимулируется. Такие антитела можно применять для лечения заболеваний, при которых желательна стимуляция иммунной системы или иммунного ответа, таких как пролиферативные заболевания (доброкачественные или злокачественные), рак и инфекционные заболевания (например, вирусные инфекции).

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к VISTA, которое связывается с VISTA при низком значении pH, и, например, не характеризуется

значительным связыванием при нейтральном или физиологическом значении pH, может представлять собой агонистическое антитело к VISTA, т.е. антитело, которое усиливает действие VISTA таким образом, что иммунный ответ ингибируется. Такие антитела можно применять для лечения заболеваний, при которых желательно ингибирование иммунной системы или иммунного ответа, таких как аутоиммунные заболевания и воспалительные состояния, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, целиакия, синдром Шегрена, болезнь Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, псориаз, анкилозирующий спондилит, реакция «трансплантат против хозяина», аллергия и астма.

Антитела, описанные в данном документе, можно применять, например, для лечения рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрены способы лечения рака, включающие введение пациенту эффективного количества антитела, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ могут запускать или усиливать иммунный ответ у пациента, такой как антигенспецифический иммунный ответ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела могут стимулировать Т-клеточную активность. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела могут ингибировать рост по меньшей мере одной опухоли у пациента.

В данном документе предусмотрены способы лечения субъекта, у которого имеется рак, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к VISTA, описанного в данном документе, в результате чего субъект получает лечение. Антитело к VISTA можно применять отдельно. В качестве альтернативы, антитело к VISTA можно использовать в сочетании с другим средством, как дополнительно описано ниже.

Примеры различных видов рака, которые можно лечить с помощью Ab, специфически связывающегося с белком VISTA-ECD в кислых условиях, как описано в данном документе, включают без ограничения карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз. Различные виды рака, которые можно лечить с помощью Ab, описанного в данном документе, также включают различные виды рака, которые обычно отвечают на иммунотерапию, и виды рака, которые обычно не отвечают на иммунотерапию. Различные виды рака, которые можно лечить, также включают положительные в отношении VISTA виды рака, например, различные виды рака, содержащие положительные в отношении VISTA клетки, инфильтрирующие опухоль, например, лимфоциты, миелоидные или моноцитарные клетки. Различные виды рака могут представлять собой солидные опухоли или злокачественные новообразования крови (жидкие опухоли).

Неограничивающие примеры различных видов рака, подлежащих лечению, включают плоскоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), немелкоклеточный NSCLC, глиому, рак желудочно-кишечного тракта, рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак яичника, рак печени, колоректальный рак, рак эндометрия, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC)), рак предстательной железы (например, гормоно-рефрактерную аденокарциному предстательной железы), рак щитовидной железы, нейробластому, рак поджелудочной железы, глиобластому (мультиформную глиобластому), рак шейки матки, рак желудка, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, карциному толстой кишки и рак головы и шеи (или карциному), рак желудка, эмбрионально-клеточную опухоль, детскую саркому, синоназальную меналому естественных клеток-киллеров (например, метастатическую злокачественную меланому, такую как кожная или интраокулярная злокачественная меланома), рак кости, рак кожи, рак матки, рак анальной области, рак яичка, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, солидные опухоли детского возраста, рак мочеточника, рак почечной лоханки, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль оси позвоночника, рак головного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, сакрому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, индуцированные факторами внешней среды различные виды рака, в том числе различные виды рака, индуцированные асбестозом, различные виды рака, связанные с вирусами, или различные виды рака вирусного происхождения (например, опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (HPV) или по своему происхождению относящиеся к нему, и гематологические злокачественные опухоли, происходящие из любой из двух основных линий дифференцировки клеток крови, т.е., миелоидной клеточной линии (которая приводит к образованию гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, макрофагов и тучных клеток) или лимфоидной клеточной линии (которая приводит к образованию B-, T-, NK- и плазматических клеток), такие как лейкозы, лимфомы и миеломы, например, острые, хронические, лимфоцитарные и/или миелогенные лейкозы, такие как острый лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и хронический миелогенный лейкоз (CML), недифференцированный AML (M0), миелобластный лейкоз (M1), миелобастный

лейкоз (M2; с созреванием клеток), промиелоцитарный лейкоз (M3 или вариант M3 [M3V]), миеломоноцитарный лейкоз (M4 или вариант M4 с эозинофилией [M4E]), моноцитарный лейкоз (M5), эритролейкоз (M6), мегакариобластный лейкоз (M7), изолированную гранулоцитарную саркому и хлорому; лимфомы, такие как лимфома Ходжкина (HL), неходжкинская лимфома (NHL), гематологическая B-клеточная злокачественная опухоль, например, B-клеточные лимфомы, T-клеточные лимфомы, лимфоплазмацитоидная лимфома, моноцитоидная лимфома, моноцитоидная B-клеточная лимфома, лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), анапластическая (например, Ki 1+) крупно-клеточная лимфома, T-клеточная лимфома/лейкоз взрослых, мантийно-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома, ангиоцентрическая лимфома, кишечная T-клеточная лимфома, первичная медиастинальная B-клеточная лимфома, лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц T-лимфоцитов, T-лимфобластный; и лимфому/лейкоз (T-Lbly/T-ALL), периферическую T-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, истинную гистиоцитарную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, B-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому (LBL), гематопоэтические опухоли лимфоидной линии дифференцировки, острый лимфобластный лейкоз, диффузную крупно-клеточную B-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, диффузную гистиоцитарную лимфому (DHL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, лимфобластную лимфому из клеток-предшественников B-лимфоцитов, кожную T-клеточную лимфому (CTLC) (также называемую грибовидный микоз или синдром Сезари) и лимфоплазмацитоидную лимфому (LPL) с макроглобулинемией Вальденстрема; миеломы, такие как IgG-миелома, миелома легких цепей, несекреторная миелома, вялотекущая миелома (также называемая невыраженная миелома), одиночная плазмацитома и множественные миеломы, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), волосатоклеточную лимфому; гематопоэтические опухоли миелоидной линии дифференцировки, опухоли мезенхимального происхождения, в том числе фибросаркому и рабдомиосаркому; семиному, тератокарциному, опухоли центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитому, шванномы; опухоли мезенхимального происхождения, в том числе фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и другие опухоли, в том числе меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному, гематопоэтические опухоли лимфоидной линии дифференцировки, например, T-клеточные и B-клеточные опухоли, в том числе без ограничения T-клеточные

нарушения, такие как Т-пролимфоцитарный лейкоз (T-PLL), в том числе мелкоклеточного и медуллярно-клеточного типа; крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз (LGL), предпочтительно Т-клеточного типа; a/d T-NHL лимфому печени и селезенки; периферическую/посттимусную Т-клеточную лимфому (плеоморфного и иммунобластного подтипов); ангиоцентрическую (назальную) Т-клеточную лимфому; рак головы или шеи, рак почки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы; острую миелоидную лимфому, а также любую комбинацию указанных различных видов рака. Способы, описанные в данном документе, также могут быть применены для лечения метастатических видов рака, неоперабельных, рефрактерных видов рака (например, различных видов рака, резистентных к предыдущей иммунотерапии, например, с помощью блокирующего антитела к CTLA-4 или PD-1) и/или рецидивирующих видов рака.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрены способы лечения рака, при этом способы включают введение выделенного антитела, которое специфически связывается с huVISTA в кислых условиях, как описано в данном документе, субъекту, больному раком. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрено применение антитела, описанного в данном документе, для лечения рака.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, описанное в данном документе, вводят пациенту, у которого имеется рак, который продемонстрировал неадекватный ответ или прогрессировал при предшествующем лечении, например, предшествующем лечение иммуноонкологическим или иммунотерапевтическим лекарственным средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак является рефрактерным или резистентным к предшествующему лечению, либо рефрактерным, либо резистентным по своей природе (например, рефрактерным к антагонисту пути PD-1), либо резистентное или рефрактерное состояние является приобретенным. Например, антитело, описанное в данном документе, можно вводить субъектам, которые не отвечают или недостаточно отвечают на первое средство терапии, или у которых наблюдается прогрессирование заболевания после лечения, например лечения антагонистом пути PD-1, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством терапии (например, средством терапии на основе антагонистов пути PD-1). В соответствии с другими вариантами осуществления антитело, описанное в данном документе, вводят пациентам, которые ранее не получали (т.е. не получали лечение) иммуноонкологическое средство, например, антагонист пути PD-1.

В соответствии с определенными вариантами осуществления способ лечения рака у субъекта включает сначала определение мутационной нагрузки опухоли (TMB) опухоли у

субъекта и введение антитела к VISTA на основании результатов, например, субъектам, которые характеризуются высоким значением TMB.

Комбинации с иммуностимулирующими средствами

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, как описано в данном документе, например, антагонистическое антитело к VISTA, описанное в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством. Например, терапевтические средства могут вводиться вместе путем инфузии или инъекции примерно в одно и то же время. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят последовательно. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело вводят последовательно до или после по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства, так что два терапевтических средства вводят через 30 минут, через 60 минут, через 90 минут, через 120 минут, через 3 часа, через 6 часов, через 12 часов, через 24 часа, через 36 часов, через 48 часов, через 3 дня, через 5 дней, через 7 дней или через две недели друг после друга.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления перед введением по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства вводят по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере пять доз или по меньшей мере десять доз антитела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления перед введением антитела вводят по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере пять доз или по меньшей мере десять доз по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последнюю дозу иммуностимулирующего средства вводят по меньшей мере за один, два, три, пять или десять дней, или за одну, две, три, пять, двенадцать или двадцать четыре недели до введения первой дозы антитела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последнюю дозу антитела вводят по меньшей мере за один, два, три, пять или десять дней, или за одну, две, три, пять, двенадцать или двадцать четыре недели до введения первой дозы по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал или получает терапию по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством, и к терапевтической схеме добавлено антитело, связывающее VISTA-ECD.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство содержит антагонист ингибитора активации Т-клеток, тогда как в соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство содержит агонист стимулятора активации Т-клеток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой антагонист CTLA4, LAG-3, PD-1, PD-L1, галектина 1, галектина 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF, KIR, LAG-3, аденозинового рецептора A2A, PI3Kdelta или IDO. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFNα, STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой средство, которое связывается с другим членом семейства мембраносвязанных белков B7, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4 и B7-H6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой средство, которое связывается с представителем семейства рецепторов TNF, или костимулирующую или коингибирующую молекулу, связывающуюся с представителем семейства рецепторов TNF, таким как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGL/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNFβ, TNFR2, TNFα, 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY или NGFβ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой средство, которое оказывает антагонистический эффект на цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток, такой как IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF, или ингибирует его. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство содержит агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFNα. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой антагонист хемокина, такого как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство представляет собой антитело. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство может представлять собой вакцину, такую как вакцина, нацеленная на мезотелин, или аттенуированная противораковая вакцина против листерии, такая как CRS-207.

Например, антитело к VISTA, описанное в данном документе, можно вводить с одним или несколькими из следующих средств:

(1) антагонистом (ингибитором или блокирующим средством) белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2 и LAG-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин 1, TIGIT, CD113, GPR56, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-3 и TIM-4; и/или (2) агонистом белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Иллюстративные средства, которые можно комбинировать с антителами к VISTA, описанными в данном документе, для лечения рака, включают: YERVOY® (ипилимумаб) или тремелимумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), атезолизумаб (TECENTRIQ®), авелумаб, дурвалумаб, PDR001 (Novartis), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG- 3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитело к OX40 (Providence Health Services), huMATOX40L (к OX40L), атацицепт (к TACI), CP-870893 (к CD40), лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3); антитела к GITR MK4166, TRX518, Medi1873, INBRX-110, LK2-145, GWN-323, GITRL-Fc или любую их комбинацию.

Другие молекулы, которые можно комбинировать с антителами к VISTA для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонисты активирующих рецепторов на NK-клетках, например, антагонисты KIR (например, лирилумаб).

Активация Т-клеток также может регулироваться растворимыми цитокинами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела к VISTA можно вводить в комбинации с антагонистами цитокинов, которые предназначены для ингибирования активации Т-клеток, или агонистами цитокинов, которые стимулируют активацию Т-клеток. Например, антитела к VISTA можно применять в комбинации с (i) антагонистами (или

ингибиторами, или блокирующими средствами) белков семейства IgSF или семейства B7 или семейства TNF, которые ингибируют активацию Т-клеток, или антагонистами цитокинов, которые ингибируют Т-клеточную активацию (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF; «иммуносупрессорные цитокины»), и/или (ii) агонистами стимулирующих рецепторов семейства IgSF, семейства B7 или семейства TNF или цитокинов, которые стимулируют активацию Т-клеток.

Другие средства для комбинированных средств терапии включают средства, которые ингибируют или приводят к деплеции макрофагов или моноцитов, в том числе без ограничения антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, в том числе RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, W013/87699, W013/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; W013169264; WO14/036357).

Антитела к VISTA также можно вводить со средствами, которые ингибируют передачу сигналов с участием TGF-β.

Дополнительные средства, которые можно комбинировать с антителом к VISTA, включают средства, которые усиливают презентацию опухолевого антигена, например, вакцины на основе дендритных клеток, клеточные вакцины, секретирующие GM-CSF, олигонуклеотиды CpG и имиквимод, или средства терапии, которые повышают иммуногенность опухолевых клеток (например, антрациклины).

Другие средства терапии, которые можно комбинировать с антителом к VISTA, включают средства терапии, которые приводят к деплеции или блокируют Treg клетки, например, средство, которое специфически связывается с CD25.

Другое средство терапии, которое можно комбинировать с антителом к VISTA, представляет собой средство терапии, которое ингибирует метаболический фермент, такой как индоламиндиоксигеназа (IDO), диоксигеназа, аргиназа или синтетаза оксида азота.

Другой класс средств, которые можно применять с антителом к VISTA, включает средства, которые ингибируют образование аденозина, например, ингибиторы CD73, или ингибируют аденозиновый рецептор A2A.

Другие средства терапии, которые можно комбинировать с антителом к VISTA для лечения рака, включают средства терапии, которые обращают/предупреждают анергию или истощение Т-клеток, и средства терапии, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в месте опухоли.

Другие средства терапии, которые можно комбинировать с антителом к VISTA для лечения рака, включают средства терапии, которые блокируют IL-8, например, с помощью HuMax®-IL8.

Антитело к VISTA можно комбинировать с более чем одним иммуноонкологическим средством, и его можно комбинировать, например, с комбинаторным подходом, который предназначен для нацеливания на несколько элементов иммунного пути, таких как один или несколько из следующих: средство терапии, которое приводит к усилению презентации опухолевого антигена (например, вакцина на основе дендритных клеток, клеточные вакцины, секретирующие GM-CSF, олигонуклеотиды CpG, имихимод); средство терапии, которое приводит к ингибированию отрицательной иммунной регуляции, например, путем ингибирования пути CTLA-4 и/или PD1/PD-L1/PD-L2 и/или деплеции или блокирования Treg или других иммуносупрессивных клеток; средство терапии, которое приводит к стимуляции положительной иммунной регуляции, например, агонистами, которые стимулируют путь CD-137, OX-40 и/или CD40 или GITR и/или стимулируют эффекторную функцию Т-клеток; средство терапии, которое системно повышает частоту противоопухолевых Т-клеток; средство терапии, которое приводит к деплеции или ингибирует Treg, такие как Treg в опухоли, например, с использованием антагониста CD25 (например, даклизумаба) или путем деплеции, направленных против CD25, *ex vivo*; средство терапии, которое оказывает влияние на функцию супрессорных миелоидных клеток в опухоли; средство терапии, которое приводит к повышению иммуногенности опухолевых клеток (например, антрациклины); адоптивный перенос Т-клеток или NK-клеток, в том числе генетически модифицированных клеток, например, клеток, модифицированных химерными антигенными рецепторами (CAR-T терапия); средство терапии, которое ингибирует метаболический фермент, такой как индоламиндиоксигеназа (IDO), диоксигеназа, аргиназа или синтетаза оксида азота; средство терапии, которое устраняет/предупреждает анергию или деплецию Т-клеток; средство терапии, которое запускает врожденную иммунную активацию и/или воспаление в месте опухоли; введение иммуностимулирующих цитокинов; или блокирование иммунорепрессивных цитокинов.

Антитела к VISTA, описанные в данном документе, можно использовать вместе с одним или несколькими агонистическими средствами, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующими средствами, которые ослабляют передачу сигналов посредством ингибирующих рецепторов, антагонистами и одним или несколькими средствами, которые приводят к системному повышению частоты противоопухолевых Т-

клеток, средствами, которые преодолевают различные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют взаимодействие с ингибирующими рецепторами (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), приводят к деплеции или ингибируют Treg (например, с помощью моноклонального антитела к CD25 (например, даклизумаба) или путем деплеции гранулами, направленными против CD25 *ex vivo*), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предупреждают анергию или деплецию Т-клеток), и средствами, которые вызывают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в местах опухоли.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к VISTA вводят субъекту вместе с ингибитором BRAF, если субъект характеризуется положительным результатом по мутации BRAF V600.

Подходящие антагонисты PD-1 для применения в комбинированной терапии, описанной в данном документе, включают без ограничения лиганды, антитела (например, моноклональные антитела и биспецифические антитела) и мультивалентные средства. В соответствии с одним вариантом осуществления антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, например, слитый белок Fc, такой как AMP-244. В соответствии с одним вариантом осуществления антагонист PD-1 представляет собой антитело к PD-1 или антитело к PD-L1.

Иллюстративным антителом к PD-1 является ниволумаб (BMS-936558) или антитело, которое содержит CDR или вариабельные области одного из антител 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 и 4A11, описанных в WO 2006/121168. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к PD-1 представляет собой МК-3475 (ламбролизумаб), описанный в WO 2012/145493; AMP-514, описанный в WO 2012/145493; или PDR001. Другие известные антитела к PD-1 и другие ингибиторы PD-1 включают антитела, описанные в WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, патентах США №№ 7635757 и 8217149, и публикации патента США № 2009/0317368. Также можно применять любое из антител к PD-1, раскрытых в WO 2013/173223. Антитело к PD-1, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же самым эпитопом на PD-1, что и одно из этих антител, также можно применять в комбинированных видах лечения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-L1, применимое для комбинированной терапии, представляет собой BMS-936559 (обозначаемое как 12A4 в WO 2007/005874 и патенте США № 7943743) или антитело, которое содержит CDR или вариабельные области 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 и 13G4, которые описаны в публикации PCT WO 07/005874 и патенте США № 7943743. В соответствии

с определенными вариантом осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (также известное как дурвалумаб и антитело к B7-H1), MPDL3280A (также известное как атезолизумаб и RG7446), MSB0010718C (также известное как авелумаб; WO2013/79174) или rHigM12B7. Также можно применять любое из антител к PD-L1, раскрытых в WO 2013/173223, WO 2011/066389, WO 2012/145493, патентах США №№ 7635757 и 8217149 и публикации США № 2009/145493. Антитела к PD-L1, которые конкурируют с тем же самым эпитопом, что и эпитоп любого из этих антител, и/или связываются с ним, также можно применять в комбинированных видах лечения.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к VISTA по настоящему изобретению можно применять с антагонистом CTLA-4, например, антителом к CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой антитело, выбранное из группы: YERVOY® (ипилимумаб или антитело 10D1, описанное в публикации PCT WO 01/14424), тремелимумаб (ранее тицилимумаб, CP-675,206), моноклональное антитело или антитело к CTLA-4, описанное в любой из следующих публикаций: WO 98/42752; WO 00/37504; патенте США № 6207156; Hurwitz *et al.* (1998) *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 95(17): 10067-10071; Camacho *et al.* (2004) *J. Clin. Oncology* 22(145): Abstract No. 2505 (антитело CP-675206); и Mokyr *et al.* (1998) *Cancer Res.* 58:5301-5304. Также можно применять любое из антител к CTLA-4, раскрытых в WO 2013/173223.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA по настоящему изобретению применяется в комбинации с антагонистом LAG3. Примеры антител к LAG3 включают антитела, содержащие CDR или вариабельные области антител 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 или 17E5, которые описаны в патентной публикации США № US2011/0150892, WO10/19570 и WO2014/008218. В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к LAG-3 представляет собой BMS-986016. Другие известные из уровня техники антитела к LAG-3, которые можно применять, включают IMP731 и IMP-321, описанные в US 2011/007023, WO08/132601 и WO09/44273. Антитела к LAG-3, которые конкурируют с тем же самым эпитопом, что и эпитоп любого из этих антител, и/или связываются с ним, также можно применять в комбинированных видах лечения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с агонистом CD137 (4-1BB), таким как агонистическое антитело к CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб или PF-05082566 (W012/32433).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA можно вводить в комбинации с агонистом OX40, таким как агонистическое антитело к OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, MEDI-6383, MEDI-6469 или MOXR0916 (RG7888; WO06/029879).

В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с агонистом CD40, таким как агонистическое антитело к CD40. В соответствии с определенными вариантами осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CD40, такой как антагонистическое антитело к CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, лукатумумаб (HCD122), дацетузумаб (SGN-40), CP-870893 или Chi Lob 7/4.

В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с агонистом CD27, таким как агонистическое антитело к CD27. Подходящие антитела к CD27 включают, например, варлилумаб (CDX-1127).

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к VISTA вводят вместе с антителом к GITR, например, антителом, содержащим последовательности CDR 6C8, например, гуманизированным антителом, содержащим CDR 6C8, как описано, например, в WO2006/105021; антителом, содержащим CDR антитела к GITR, описанного в WO 2011/028683; антителом, содержащим CDR антитела к GITR, описанного в JP2008278814, антителом, содержащим CDR антитела к GITR, описанного в WO2015/031667, WO2015/187835, WO2015/184099, WO2016/054638, WO2016/057841 или WO2016/057846 или другим антителом к GITR, описанным или упомянутым в данном документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с антагонистом KIR, таким как лирилумаб.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с антагонистом IDO. Подходящие антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод, NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237) или F001287.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с агонистом Toll-подобного рецептора, например, агонистом TLR2/4 (например, бациллой Кальмета-Герена); агонистом TLR7 (например, хилтонолом или имихимодом); агонистом TLR7/8 (например, резиквимодом); или агонистом TLR9 (например, CpG7909).

В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к VISTA вводят в комбинации с ингибитором TGF-β, например, GC1008, LY2157299, TEW7197 или IMC-TR1.

В соответствии с определенными вариантами осуществления средство, направленное против VISTA, например, антитело, вводят с антителом к PSGL-1.

Дополнительная комбинированная терапия

Ab в данном документе также могут быть предусмотрены до, по сути одновременно или после других способов лечения, например, хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии или введения биологического средства, такого как другое терапевтическое антитело. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак рецидивировал или прогрессировал после лечения, выбранного из хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии или их комбинации. Например, антитело к VISTA, как описано в данном документе, можно вводить в качестве дополнительного средства терапии, когда существует риск наличия микрометастазов и/или для снижения риска рецидива.

Для лечения рака комбинации можно вводить в сочетании с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами, такими как химиотерапевтическое средство, средство, ингибирующее рост, противораковая вакцина, такая как генотерапевтическая вакцина, средство против ангиогенеза и/или противоопухолевая композиция. Неограничивающие примеры химиотерапевтического средства, средства, подавляющего рост, противораковой вакцины, средства против ангиогенеза и противоопухолевой композиции, которые можно применять в комбинации с антителами по настоящему изобретению, представлены в данном документе в разделе «Определения».

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вместе с комбинацией можно вводить противовоспалительное лекарственное средство, такое как стероид или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID). В случаях, когда желательно привести в состояние покоя аберрантно пролиферативные клетки в сочетании с лечением антителами к VISTA, описанными в данном документе, или до этого, пациенту также могут быть введены гормоны и стероиды (в том числе синтетические аналоги), такие как 17а-этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизолон, флуоксиместерон, дромостанолона пропионат, тестолактон, мегестроацетат, метилпреднизолон, метил-тестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоглутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, ZOLADEX®. При применении способов или композиций, описанных в данном

документе, другие средства, применяемые для модуляции роста опухоли или метастазирования в клинических условиях, такие как антимиметики, также могут вводиться по желанию.

Антитела, описанные в данном документе, также можно комбинировать с иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (в том числе рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины (He *et al.*,(2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF (обсуждается дополнительно ниже).

Было показано, что у человека некоторые опухоли, такие как меланомы, являются иммуногенными. Путем снижение порогового значения активации Т-клеток посредством ингибирования VISTA, можно активировать опухолевые реакции у хозяина, что позволяет лечить неиммуногенные опухоли или опухоли с ограниченной иммуногенностью.

Антитело к VISTA, описанное в данном документе, также можно комбинировать с протоколом вакцинации. Было разработано множество экспериментальных стратегий вакцинации против опухолей (см. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C, 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; см. также Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita *et al.* (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition). В одной из этих стратегий получают вакцину с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Было показано, что эти клеточные вакцины наиболее эффективны, когда опухолевые клетки трансдуцируются для экспрессии GM-CSF. Было показано, что GM-CSF является мощным активатором для презентации антигена для противоопухолевой вакцинации (Dranoff *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 90: 3539-43).

Изучение экспрессии генов и масштабных паттернов экспрессии генов в различных опухолях привело к определению так называемых опухолеспецифических антигенов (Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7). Во многих случаях эти опухолеспецифические антигены представляют собой дифференцировочные антигены, экспрессируемые в опухолях и в клетке, из которой возникла опухоль, например, меланоцитарные антигены gp100, антигены MAGE и Trp-2. Более важным является то, что можно показать, что многие из этих антигенов

являются мишенями для опухолеспецифических Т-клеток, встречающихся в организме хозяина. Ингибирование VISTA может применяться в сочетании с набором рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессируемых в опухоли, для того, чтобы вызвать иммунный ответ на эти белки. Эти белки иммунная система в норме рассматривает в качестве собственных антигенов, и таким образом, является толерантной к ним. Опухолевый антиген может включать белок теломеразу, которая необходима для синтеза теломер хромосом и которая экспрессируется более чем в 85% случаев различных видов рака человека и только в ограниченном количестве соматических тканей (Kim *et al.* (1994) *Science* 266: 2011-2013). Опухолевый антиген также может представлять собой «неоантиген», экспрессируемый в раковых клетках вследствие соматических мутаций, которые приводят к изменению последовательности белка или созданию слитых белков между двумя неродственными последовательностями (т.е., bcr-abl в филадельфийской хромосоме), или идиотип из В-клеточных опухолей.

Другие противоопухолевые вакцины могут включать белки вирусов, вызывающих различные виды рака человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (KHSV). Другой формой опухолеспецифического антигена, который можно применять в сочетании с ингибированием VISTA, являются очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные из самой опухолевой ткани. Эти белки теплового шока содержат фрагменты белков из опухолевых клеток, и эти HSP являются высокоэффективными при доставке к антигенпрезентирующим клеткам для индукции опухолевого иммунитета (Suot & Srivastava (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura *et al.* (1997) *Science* 278: 117-120).

Онколитические вирусы также можно применять в комбинации с антителами к VISTA.

Дендритные клетки (DC) представляют собой сильнодействующие антигенпрезентирующие клетки, которые можно применять для примирования антигенспецифических ответов. DC могут быть получены *ex vivo* и нагружены различными белковыми и пептидными антигенами, а также экстрактами опухолевых клеток (Nestle *et al.* (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC также могут быть трансдуцированы генетическим путем для экспрессии этих опухолевых антигенов. DC также сливали непосредственно с опухолевыми клетками для целей иммунизации (Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). В качестве способа вакцинации иммунизацию DC можно эффективно комбинировать с ингибированием VISTA для активации более эффективных противоопухолевых ответов.

Виды лечения инфекционных заболеваний

Способы, описанные в данном документе, можно также применять для лечения пациентов, которые были подвергнуты воздействию определенных токсинов или патогенов. Соответственно, в настоящем раскрытии также рассмотрены способы лечения инфекционного заболевания у субъекта, включающие введение субъекту антитела, как описано в данном документе, например, антагонистического антитела к VISTA, таким образом, что субъект получает лечение инфекционного заболевания. Аналогично применению в отношении опухолей, как обсуждалось выше, ингибирование VISTA, опосредованное антителами, может применяться отдельно или в качестве адъюванта в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа в отношении патогенов, токсинов и аутоантигенов. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно применимым, включают патогены, для которых в настоящее время не существует эффективной вакцины, или патогены, для которых общепринятые вакцины являются менее чем полностью эффективными. Они включают без ограничения HIV, вирус гепатита (A, B и C), вирус гриппа, вирус герпеса, лямблии, малярийные плазмодии, лейшмании, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Блокада PD-1 является особенно пригодной против распространенных инфекций, вызываемых такими агентами, как HIV, которые презентируют измененные антигены в ходе инфекций.

Некоторые примеры патогенных вирусов, вызывающих инфекции, которые могут поддаваться лечению посредством способов, описанных в данном документе, включают HIV, вирус гепатита (A, B или C), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Некоторые примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, которые могут поддаваться лечению посредством способов, описанных в данном документе, включают в себя хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и гонококки, клебсиеллу, протея, серратию, синегнойную палочку, легионеллу, дифтерийную палочку, сальмонеллу, холерный вибрион, столбнячную палочку, возбудителя ботулизма, возбудителя сибирской язвы, возбудителя чумы, возбудителя лептоспироза и бактерии, вызывающие болезнь Лайма.

Некоторые примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, которые могут поддаваться лечению посредством способов, описанных в данном документе, включают в себя Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т.д.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger и т.д.), род Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Некоторые примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, которые могут поддаваться лечению посредством способов, описанных в данном документе, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, Naegleriafowleri, *Acanthamoeba sp.*, *Giardia lambia*, *Cryptosporidium sp.*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Во всех вышеперечисленных способах ингибирование VISTA можно комбинировать с другими формами иммунотерапии, например, способами иммунотерапии, описанными в данном документе, такими как лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2) или терапия биспецифическими антителами, что может обеспечить усиленную презентацию опухолевых антигенов (см., например, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2: 1121-1123).

Пути введения и носители

В соответствии с различными вариантами осуществления антитела можно вводить *in vivo* различными путями, в том числе без ограничения пероральным, внутриартериальным, парентеральным, интраназальным, внутримышечным, внутрисердечным, внутрижелудочковым, внутритрахеальным, буккальным, ректальным, внутрибрюшинным, внутрикожным, местным, чрескожным и интратекальным или иным образом с помощью имплантации или ингаляции. Рассматриваемые композиции могут быть составлены в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах; в том числе без ограничения, в виде таблеток, капсул, порошков, гранул, мазей, растворов, суппозиториев, клизм, инъекций, ингалянтов и аэрозолей. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело, может быть нанесена на микрочастицы золота и доставлена внутрикожно с помощью устройства для бомбардировки частицами или «генной пушки», как описано в литературе (см., например, Tang et al., *Nature* 356:152-154 (1992)). Подходящий состав и путь введения могут быть выбраны в соответствии с предполагаемым применением.

В соответствии с различными вариантами осуществления композиции, содержащие антитела, предусмотрены в составах с широким спектром фармацевтически приемлемых

носителей (см., например, Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,* 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients,* 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Доступны различные фармацевтически приемлемые носители, которые включают наполнители, адъюванты и разбавители. Кроме того, также доступны различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как средства, регулирующие pH и буферные средства, средства, регулирующие тоничность, стабилизаторы, смачивающие средства и т.п. Неограничивающие иллюстративные носители включают физиологический раствор, забуференный физиологический раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации.

В соответствии с различными вариантами осуществления композиции, содержащие антитела, могут быть приготовлены для инъекций, в том числе подкожного введения, путем их растворения, суспендирования или эмульгирования в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие масла, глицериды синтетических алифатических кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и, при желании, с обычными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические средства, суспендирующие средства, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты. В соответствии с различными вариантами осуществления композиции могут быть приготовлены для ингаляции, например, с использованием приемлемых пропеллентов под давлением, таких как дихлордифторметан, пропан, азот и т.п. Композиции также могут быть приготовлены в соответствии с различными вариантами осуществления в виде микрокапсул с замедленным высвобождением, например, с биоразлагаемыми или бионеразлагаемыми полимерами. Неограничивающий иллюстративный биоразлагаемый состав включает сополимер полимолочной кислоты и гликолевой кислоты. Неограничивающий иллюстративный бионеразлагаемый состав включает сложный эфир полиглицерина и жирной кислоты. Определенные способы приготовления таких составов описаны, например, в EP 1125584 A1.

Также предусмотрены фармацевтические упаковки и наборы, содержащие один или несколько контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько доз антитела или комбинации антител. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена стандартная доза, при этом стандартная доза содержит предварительно определенное количество композиции, содержащей антитело или комбинацию антител, с одним или несколькими дополнительными средствами или без них. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такая стандартная доза поставляется в одноразовом

предварительно заполненном шприце для инъекций. В соответствии с различными вариантами осуществления композиция, содержащаяся в стандартной дозировке, может содержать физиологический раствор, сахарозу и т.п.; буфер, такой как фосфат и т.п.; и/или быть составленным в пределах диапазона стабильных и эффективных значений pH. В качестве альтернативы, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция может быть предусмотрена в виде лиофилизированного порошка, который можно разбавить путем добавления соответствующей жидкости, например, стерильной воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит одно или несколько веществ, которые ингибируют агрегацию белка, в том числе без ограничения сахарозу и аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция по настоящему изобретению содержит гепарин и/или протеогликан.

Фармацевтические композиции вводят в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного показания. Терапевтически эффективное количество обычно зависит от массы тела субъекта, подлежащего лечению, его или ее физического состояния или состояния здоровья, распространенности состояния, подлежащего лечению, или возраста субъекта, подлежащего лечению. Как правило, антитела можно вводить в диапазоне от приблизительно 10 мкг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела на дозу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела можно вводить в диапазоне от приблизительно 50 мкг/кг массы тела до приблизительно 5 мг/кг массы тела на дозу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела можно вводить в диапазоне от приблизительно 100 мкг/кг массы тела до приблизительно 10 мг/кг массы тела на дозу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела можно вводить в диапазоне от приблизительно 100 мкг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела на дозу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела можно вводить в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела на дозу.

Композиции антител можно вводить субъектам по мере необходимости. Определение частоты введения может быть выполнено специалистами в данной области техники, такими как лечащий врач, на основании соображений состояния, подлежащего лечению, возраста субъекта, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению и т.п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления эффективную дозу антитела вводят субъекту один или несколько раз. В соответствии с различными вариантами осуществления эффективную дозу антитела вводят субъекту один раз в месяц, реже одного раза в месяц, например, каждые два месяца или

каждые три месяца. В соответствии с другими вариантами осуществления эффективную дозу антитела вводят более одного раза в месяц, например, каждые три недели, каждые две недели или каждую неделю. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления эффективную дозу антитела вводят один раз в течение 1, 2, 3, 4 или 5 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления эффективную дозу антитела вводят два или три раза в неделю. Эффективную дозу антитела вводят субъекту по меньшей мере один раз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления эффективную дозу антитела можно вводить несколько раз, в том числе в течение периодов, составляющих по меньшей мере месяц, по меньшей мере шесть месяцев или по меньшей мере год.

В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинация антитела к VISTA и второго средства, обсуждаемая в данном документе, может быть введена одновременно в виде одной композиции в фармацевтически приемлемом носителе или одновременно в виде отдельных композиций с антителом к VISTA и вторым средством в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с одним вариантом осуществления комбинацию антитела к VISTA и второго средства можно вводить последовательно. Введение двух средств можно начинать в моменты времени, которые составляют, например, 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 дня, 5 дней, 7 дней или одна или более недель, или введение второго средства может начинаться, например, через 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 дней, 5 дней, 7 дней или одну или более недель после введения первого средства.

Способы идентификации связывающих hVISTA-ECD АТ при низком значении pH

В данном документе также предусмотрены способы идентификации антител, которые специфически связываются с белком VISTA-ECD в кислых условиях (или при низком значении pH). В соответствии с определенными вариантами осуществления способ идентификации Ab, которое специфически связывается с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или меньше, включает приведение тестируемого АТ или множества тестируемых АТ в контакт с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или меньше и отбор тестируемого Ab, если оно связывается с ECD белка VISTA с K_D, составляющей 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M или меньше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ осуществляют при pH 6,5, в то время как в соответствии с другими вариантами осуществляют он осуществляется при pH 6,0, или при pH 5,5, или при pH 5,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления белок VISTA-

ECD представляет собой белок hVISTA-ECD, или содержит домен IgV hVISTA, или представляет собой полипептид, содержащий аминокислоты 20-95 SEQ ID NO:2 или аминокислоты 20-70, 35-95 или 35-70 SEQ ID NO:2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полипептид также содержит аминокислоты 95-105 SEQ ID NO:2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полипептид содержит аминокислоты 35-127 или 37-125 SEQ ID NO: 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно включает тестирование связывания тестируемого АТ или множества тестируемых АТ при нейтральном, физиологическом или щелочном значении pH, таком как pH 7,0 или pH 7,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно включает отбор антитела, если оно не только связывается с белком VISTA-ECD со значением K_D, составляющим 10^{-7} М, 10^{-8} М, 10^{-9} М или меньше при pH 6,5 или меньше, но также если оно специфически связывается с полипептидом при pH 7,0 или pH 7,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тестируемые АТ выбирают, если они специфически связываются с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или меньше, а также специфически связывают белок VISTA-ECD при нейтральном и/или щелочном значении pH с аналогичной аффинностью (т.е. они представляют собой «связующие вещества при всех условиях»). Например, некоторые такие АТ могут связываться с белком VISTA-ECD со значением K^D, составляющим 10^{-7} М, 10^{-8} М, 10^{-9} М или менее как при pH 6,5, так и при pH 7,0 или pH 7,4 (при постоянной температуре, например, при 25 °C или при 37 °C), так что значение K_D при pH 6,5 находится в пределах 1,5-кратного значения K_D при pH 7,0.

Определенные АТ могут быть выбраны, если они специфически связываются с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или меньше с более высокой аффинностью, чем при нейтральном или щелочном значении pH («pH-чувствительные связывающие вещества» или «pH-чувствительные Ab»). Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ могут связываться с белком VISTA-ECD со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше при pH 6,5 и со значением K_D, составляющим более 10^{-8} М при pH 7,0 или pH 7,4. В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления АТ могут связываться с белком VISTA-ECD со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше при pH 6,5 и со значением K_D при pH 7,0 или pH 7,4, которое более чем в 1,5 раза выше, чем при pH 6,5. В соответствии с определенными вариантами осуществления pH-чувствительное АТ выбирается, если оно специфически связывается с белком VISTA-ECD со значением K_D, которое по меньшей мере в 1,5 раза ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10

раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже, в 100 раз ниже, в 300 раз ниже, в 500 раз ниже, в 1000 раз ниже или в 5000 раз ниже при pH 6,5, чем при pH 7,0 или pH 7,4 (при постоянной температуре, например, при 25 °C или при 37 °C). Например, в некоторых случаях выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением K_D, которое по меньшей мере в 1,5 раза ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже, в 100 раз ниже, в 300 раз ниже, в 500 раз ниже, в 1000 раз ниже или в 5000 раз ниже при pH 6,0 по сравнению с pH 7,0 или pH 7,4 или больше (при постоянной температуре, например, при 25 °C или 37 °C).

В соответствии с определенными вариантами осуществления выбирают Ab, если оно специфически связывается с белком VISTA-ECD с более низким значением k_{off} в кислых условиях по сравнению со значением k_{off} в нейтральных, физиологических или щелочных условиях. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ выбирают, если оно связывается с белком VISTA-ECD в кислых условиях со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 1,5 раза ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже или в 100 раз ниже при pH 6,5, чем k_{off} при pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 1,5 раз ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже или в 100 раз ниже при pH 6,0 относительно pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C.

В соответствии с определенными вариантами осуществления выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением k_{on}, которое выше в кислых условиях по сравнению с нейтральными или щелочными условиями. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ выбирают, если оно связывается с белком VISTA-ECD в кислых условиях со значением k_{on}, которое по меньшей мере в 2 раза выше, в 5 раз выше, в 10 раз выше, в 20 раз выше, в 50 раз выше или в 100 раз выше при pH 6,5, чем k_{on} при pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением k_{on}, которое по меньшей мере в 2 раза выше, в 5 раз выше, в 10 раз выше, в 20 раз выше, в 50 раз выше или в 100 раз выше при pH 6,0, чем при pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C.

Способы модификации pH-чувствительности связывающих VISTA-ECD Ab

Ab, которое связывается с белком VISTA-ECD, но не осуществляет этого при pH 6,5 или меньше, или не осуществляет этого с высокой аффинностью при pH 6,5 или меньше, может быть сконструировано таким образом, чтобы повысить его аффинность связывания при pH 6,5 или меньше. Например, паратоп АТ может быть мутирован, например, путем замены одного или нескольких аминокислотных остатков. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления от 1 до 8, например, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи Ab, которые являются контактными остатками с VISTA-ECD (например, остатками в одном или нескольких CDR) могут быть заменены другим аминокислотным остатком. Затем можно протестировать мутированное АТ в отношении связывания с белком VISTA-ECD при pH 6,5 или меньше, и можно выбрать молекулы Ab, связывающиеся с более высокой аффинностью, чем исходное антитело. При желании стадии, описанные выше, можно повторить, чтобы провести два или более раундов мутагенеза и отбора АТ и выбрать связывающие вещества с наиболее высокой аффинностью при кислом значении pH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такие отборы могут улучшать противоопухолевую эффективность полученного в результате антитела по сравнению с исходным антителом.

Вышеупомянутый способ отбора также может быть разработан в соответствии с ранее описанным общим отбором антител, специфически связывающихся с белком VISTA-ECD. Более конкретно, в соответствии с определенными вариантами осуществления улучшенное АТ выбирают, если оно связывается с ECD белка VISTA со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше при pH 6,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отбор проводят при pH 6,0, или при pH 5,5, или при pH 5,0 вместо pH 6,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления белок VISTA-ECD, используемый для процесса отбора, представляет собой полный белок hVISTA-ECD, или представляет собой полипептид, который содержит домен IgV hVISTA, или представляет собой полипептид, содержащий аминокислоты 20-95 SEQ ID NO:2, или аминокислоты 20-70, 35-95 или 35-70 SEQ ID NO:2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полипептид также содержит аминокислоты 95-105 SEQ ID NO:2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применяется полипептид, содержащий аминокислотные остатки 35-127 SEQ ID NO: 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ улучшения связывания антитела к VISTA с ECD VISTA при кислом значении pH включает повышение количества остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты и/или гистидина в одной

или нескольких CDR VH или VL, например, CDR1, CDR2 и CDR3 VH или только CDR1 и CDR3 VH. В соответствии с определенными вариантами осуществления способ включает повышение количества остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты и/или гистидина в областях антитела, которые приводятся в контакт с hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно включает тестирование связывания выбранного АТ при нейтральном, щелочном или физиологическом значении pH, таком как pH 7,0 или 7,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно включает отбор антитела, если оно не только связывается с белком VISTA-ECD со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше при pH 6,5 или меньше, но также если оно специфически связывается с полипептидом при pH 7,0 или 7.4. В соответствии с такими вариантами осуществления АТ выбирают, если они специфически связываются с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или меньше, а также специфически связывают белок VISTA-ECD при нейтральном и/или щелочном или кислом значении pH с аналогичной аффинностью (т.е. они представляют собой «связующие вещества при всех условиях»). Например, некоторые такие АТ могут связываться с белком VISTA-ECD со значением K^D, составляющим 10^{-8} М или менее как при pH 6,5, так и при pH 7,0 (при постоянной температуре, например, при 25 °C или при 37 °C), так что значение K_D при pH 6,5 находится в пределах 1,5-кратного значения K_D при pH 7,0 или при pH 7,4.

Определенные АТ могут быть выбраны, если они специфически связываются с белком VISTA-ECD в кислых условиях, например, при pH 6,5 или меньше с более высокой аффинностью, чем при нейтральном, физиологическом или щелочном значении pH («pH-чувствительные связывающие вещества» или «pH-чувствительные Ab»). Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления АТ могут связываться с белком VISTA-ECD со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше при pH 6,5 и со значением K_D, составляющим более 10^{-8} М при pH 7,0. В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления АТ могут связываться с белком VISTA-ECD со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше при pH 6,5 и со значением K_D при pH 7,0, которое более чем в 1,5 раз выше, чем при pH 6,5. В соответствии с определенными вариантами осуществления pH-чувствительное АТ выбирают, если оно специфически связывается с белком VISTA-ECD со значением K_D, которое по меньшей мере в 1,5 раза ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже, в 100 раз ниже, в 300 раз ниже, в 500 раз ниже, в 1000 раз ниже или в 5000 раз ниже при pH 6,5, чем при pH 7,0 или pH 7,4 (при постоянной температуре,

например, при 25 °C или 37 °C). Например, в некоторых случаях выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением K_D, которое по меньшей мере в 1,5 раза ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже, в 100 раз ниже, в 300 раз ниже, в 500 раз ниже, в 1000 раз ниже или в 5000 раз ниже при pH 6,0 по сравнению с pH 7,0 или pH 7,4 или больше (при постоянной температуре, например, при 25 °C или 37 °C).

В соответствии с определенными вариантами осуществления способ дополнительно включает определение k_{off} при двух значениях pH. В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления выбирают Ab, если оно специфически связывается с белком VISTA-ECD с более низким значением k_{off} в кислых условиях по сравнению со значением k_{off} в нейтральных, физиологических или щелочных условиях. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ выбирают, если оно связывается с белком VISTA-ECD в кислых условиях со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 1,5 раза ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже или в 100 раз ниже при pH 6,5, чем k_{off} при pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 1,5 раз ниже, в 2 раза ниже, в 5 раз ниже, в 10 раз ниже, в 20 раз ниже, в 50 раз ниже или в 100 раз ниже при pH 6,0 относительно pH 7,0, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C.

В соответствии с определенными вариантами осуществления способ дополнительно включает определение k_{on} при двух значениях pH. В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением k_{on}, которое выше в кислых условиях по сравнению с нейтральными, физиологическими или щелочными условиями. В соответствии с определенными вариантами осуществления АТ выбирают, если оно связывается с белком VISTA-ECD в кислых условиях со значением kon, которое по меньшей мере в 2 раза выше, в 5 раз выше, в 10 раз выше, в 20 раз выше, в 50 раз выше или в 100 раз выше при pH 6,5, чем kon при pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления выбирают Ab, если оно связывается с белком VISTA-ECD со значением kon, которое по меньшей мере в 2 раза выше, в 5 раз выше, в 10 раз выше, в 20 раз выше, в 50 раз выше или в 100 раз выше при pH 6,0, чем при pH 7,0 или pH 7,4, как измерено, например, при 25 °C или при 37 °C.

Антитела, которые предпочтительно связываются с huVISTA при кислом значении pH, а не при нейтральном или физиологическом значении pH, могут быть идентифицированы

посредством положительного скрининга библиотеки антител или Fab или scFv к VISTA в отношении связывания при кислом значении pH, например, при pH 6,0 или 6,5, и отрицательного скрининга библиотеки в отношении отсутствия связывания при нейтральном значении pH, например, pH 7,0 или физиологическом значении pH, например, pH 7,4. Библиотека может быть обогащена остатками глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты и гистидина, например, для отбора связывающих доменов, которые могут быть заряжены и с большей вероятностью будут связываться с VISTA при кислом значении pH. Скрининг может включать положительный отбор при кислом значении pH и отрицательный отбор при нейтральном или физиологическом значении pH. Положительный и отрицательный отбор можно чередовать.

В качестве альтернативны, антитело, связывающееся с VISTA при нейтральном и кислом значении pH, может быть сконструировано таким образом, чтобы оно не связывалось при нейтральном значении pH и сохраняло или даже усиливало связывание при кислом значении pH. Например, библиотека может быть создана путем замены аминокислотных остатков VH и необязательно VL, например, в одной или нескольких CDR, и скрининга библиотеки путем положительного отбора в отношении антител, которые связываются с hVISTA при кислом значении pH, и отрицательного отбора в отношении антител, которые не связываются с VISTA при нейтральном (или физиологическом) значении pH. Аналогичный способ можно применять для конструирования связывающих VISTA антител, характеризующихся требуемым pH-избирательным, pH-зависимым или pH-независимым профилем связывания VISTA.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления

Дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия включают следующее:

1. Выделенное антитело, которое специфически связывается с VISTA человека (hVISTA) в кислых условиях.

2. Выделенное антитело по варианту осуществления 1, которое специфически связывается с hVISTA в кислых условиях, но незначительно в нейтральных или физиологических условиях.

3. Выделенное антитело по варианту осуществления 1 или 2, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, которое по меньшей мере в 10 раз ниже, чем его K_D в нейтральных или физиологических условиях.

4. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-3, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, которое по меньшей мере в 100 раз ниже, чем его K_D в нейтральных или физиологических условиях.

5. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-4, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, которое по меньшей мере в 1000 раз ниже, чем его K_D в нейтральных или физиологических условиях.

6. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-5, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-5} М или больше.

7. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-6, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-4} М или больше.

8. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-7, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-3} М или больше.

9. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-8, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше.

10. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-9, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше.

11. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-10, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-9} М или меньше.

12. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-11, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше и связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-4} или больше.

13. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-12, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше и связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-5} или больше.

14. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-13, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 5 раз ниже, чем его k_{off} в нейтральных или физиологических условиях.

15. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-14, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 10 раз ниже, чем его k_{off} в нейтральных или физиологических условиях.

16. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-15, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 50 раз ниже, чем его k_{off} в нейтральных или физиологических условиях.

17. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-16, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, которое по меньшей мере в 100 раз ниже, чем его k_{off} в нейтральных или физиологических условиях.

18. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-17, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 7×10^{-3} c^{-1} или меньше.

19. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-18, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-3} c^{-1} или меньше.

20. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-19, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 3×10^{-3} c^{-1} или меньше.

21. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-20, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 10^{-3} c^{-1} или меньше.

22. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-21, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 7×10^{-4} c^{-1} или меньше.

23. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-22, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-4} c^{-1} или меньше.

24. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-23, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 3×10^{-4} c^{-1} или меньше.

25. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-24, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 10^{-4} $с^{-1}$ или меньше.

26. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-25, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 7×10^{-5} $с^{-1}$ или меньше.

27. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-5} $с^{-1}$ или меньше.

28. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-21, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 3×10^{-5} $с^{-1}$ или меньше.

29. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-28, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 10^{-5} $с^{-1}$ или меньше.

30. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-29, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 10^{-3} $с^{-1}$ или больше.

31. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-30, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 3×10^{-3} $с^{-1}$ или больше.

32. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-31, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-3} $с^{-1}$ или больше.

33. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-32, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 7×10^{-3} $с^{-1}$ или больше.

34. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-33, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 10^{-2} $с^{-1}$ или больше.

35. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-34, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 3×10^{-2} $с^{-1}$ или больше.

36. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-35, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-2} c^{-1} или больше.

37. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-36, при этом антитело связывается с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях со значением k_{off}, составляющим 7×10^{-2} c^{-1} или больше.

38. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-37, при этом связывание антитела с hVISTA в нейтральных или физиологических условиях не обнаруживается, например, посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

39. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-38, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-3} c^{-1} или меньше, и в нейтральных или физиологических условиях со значением 7×10^{-3} c^{-1} или больше.

40. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-39, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением k_{off}, составляющим 10^{-4} c^{-1} или меньше, и в нейтральных или физиологических условиях со значением 10^{-2} c^{-1} или больше.

41. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-40, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше, и значением k_{off}, составляющим 5×10^{-3} c^{-1} или меньше, и в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-6} М или меньше, и значением k_{off}, составляющим 7×10^{-3} c^{-1} или больше.

42. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-41, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-8} М или меньше, и значением k_{off}, составляющим 3×10^{-3} c^{-1} или меньше, и в нейтральных или физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-6} М или меньше, и значением k_{off}, составляющим 10^{-2} c^{-1} или больше.

43. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-42, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим от 10^{-12} до 10^{-8} М, и значением k_{off}, составляющим от 10^{-4} до 5×10^{-3} c^{-1}, и в нейтральных и физиологических условиях со значением K_D, составляющим от 10^{-7} до 10^{-4} М, и значением k_{off}, составляющим от 3×10^{-3} до 10^{-2} c^{-1} или больше.

44. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-43, при этом антитело связывается с hVISTA в кислых условиях со значением K_D, составляющим от 10^{-12} до

10^{-8} М, и значением k_{off}, составляющим от 10^{-4} до 5×10^{-3} $с^{-1}$, и в нейтральных и физиологических условиях со значением K_D, составляющим от 10^{-7} до 10^{-4} М, и значением k_{off}, составляющим от 3×10^{-3} до 10^{-2} $с^{-1}$ или больше; и при этом антитело связывается с VISTA яванского макака со значением K_D, составляющим 10^{-7} или меньше.

45. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-44, при этом антитело связывается с hVISTA со значением K_D, которое по меньшей мере в 10 раз меньше при pH 6,9, чем при pH 7,4, и/или значением K_D, которое по меньшей мере в 100 раз меньше при pH 6,5. чем при pH 7,4 и по меньшей мере в 1000 раз меньше при pH 6,0, чем при pH 7,4.

46. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-45, при этом антитело связывается с антителом к VISTA яванского макака (cyno).

47. Выделенное антитело по варианту осуществления 46, при этом антитело связывается с VISTA яванского макака с более высокой аффинностью в кислых условиях по сравнению с физиологическими условиями.

48. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 45-47, при этом антитело связывается с VISTA яванского макака в кислых условиях со значением K_D, составляющим 10^{-8} или меньше, и/или значением k_{off}, составляющим 10^{-2} или меньше, и в физиологических условиях со значением K_D, составляющим 10^{-6} или больше, и/или значением k_{off}, составляющим 10^{-2} или больше.

49. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-48, при этом кислые условия представляют собой условия, характеризующиеся pH 6,5 или меньше.

50. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-49, при этом кислые условия представляют собой условия, характеризующиеся pH от 6,0 до 6,5.

51. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-50, при этом нейтральные условия представляют собой условия, характеризующиеся pH 7,0.

52. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-51, при этом физиологические условия представляют собой условия, характеризующиеся pH от 7,35 до 7,45.

53. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-52, при этом физиологические условия представляют собой условия, характеризующиеся pH 7,4.

54. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-53, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с Т-клетками человека, такими как CD4+ Т-клетки человека (антагонистическое антитело).

55. Выделенное антитело по варианту осуществления 54, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с Т-клетками человека в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

56. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-55, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с PSGL-1 человека (huPSGL-1) и/или конкурирует с huPSGL1 за связывание с hVISTA.

57. Выделенное антитело по варианту осуществления 56, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с huPSGL-1 в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

58. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-57, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с гепарансульфатпротеогликанами.

59. Выделенное антитело по варианту осуществления 58, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с гепарансульфатпротеогликанами в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

60. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 55, 57 или 59, при этом состояние, характеризующееся значением pH менее чем pH 7,0, представляет собой опухоль или любую пораженную область, характеризующуюся значением pH менее чем pH 7,0 у субъекта, которому требуется иммунная стимуляция.

61. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-60, при этом антитело стимулирует активацию Т-клеток, о чем свидетельствует, например, усиление пролиферации Т-клеток; усиление продуцирования IFN-γ Т-клетками; и/или стимуляция опосредованной Т-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB.

62. Выделенное антитело по варианту осуществления 61, при этом указанное антитело стимулирует активацию Т-клеток в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

63. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-62, при этом антитело снижает опосредованную VISTA межклеточную адгезию.

64. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-53, при этом антитело стимулирует активность VISTA (агонистическое антитело).

65. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-53 и 64, при этом антитело стимулирует связывание hVISTA с Т-клетками человека, такими как CD4+ Т-клетки человека.

66. Выделенное антитело по варианту осуществления 65, при этом антитело стимулирует связывание hVISTA с Т-клетками человека в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

67. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-53 и 64-66, при этом антитело стимулирует связывание hVISTA с huPSGL-1.

68. Выделенное антитело по варианту осуществления 67, при этом антитело стимулирует связывание hVISTA с huPSGL-1 в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

69. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-53 и 64-68, при этом антитело стимулирует связывание hVISTA с гепарансульфатпротеогликанами.

70. Выделенное антитело по варианту осуществления 69, при этом антитело стимулирует связывание hVISTA с гепарансульфатпротеогликанами в условиях, характеризующихся значением pH менее чем pH 7,0.

71. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 66, 68 и 70, при этом состояние, характеризующееся pH менее чем pH 7,0, представляет собой аутоиммунную (например, ревматоидный артрит и волчанку) среду, участок воспаления или любую пораженную область, характеризующуюся значением pH менее чем pH 7,0 у субъекта, которому требуется иммунное ингибирование.

72. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-71, при этом среднее время удержания (MRT) антитела у яванских макак составляет по меньшей мере 100, 200, 300, 400 или 500 дней.

73. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-72, при этом антитело в значительной степени не связывается с положительными в отношении VISTA клетками, например, нейтрофилами, в периферической крови субъекта, которому его вводят.

74. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-73, при этом антитело в значительной степени не приводит к деплеции положительных в отношении VISTA клеток, например, нейтрофилов, в периферической крови субъекта, которому его вводят.

75. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-74, при этом антитело было сконструировано так, чтобы связываться с hVISTA при кислом значении pH, но не при нейтральном или физиологическом значении pH.

76. Выделенное антитело по варианту осуществления 75, при этом антитело было сконструировано путем замены 1-8 аминокислот в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH

связывающегося с hVISTA антитела, остатком глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина.

77. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-63 и 72-76, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061029 или его варианта, содержащих от 1 до 6 или от 1 до 8 аминокислотных различий в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH по сравнению с антителом P1-061029, при этом в любой CDR присутствует не более 1, 2 или 3 вариантов аминокислот; или в качестве альтернативы, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061015 или его варианта, содержащих от 1 до 6 или от 1 до 8 аминокислотных отличий в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH по сравнению с антителом P1-061015, при этом не более 1, 2 или 3 вариантов аминокислот присутствуют в любой CDR.

78. Выделенное антитело по варианту осуществления 77, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061029 или его варианта, содержащих от 1 до 6 или от 1 до 8 аминокислотных различий в CDR1, CDR2 и CDR3 VH по сравнению с P1-061029, или в качестве альтернативы, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061015 или его варианта, содержащих от 1 до 6 или от 1 до 8 аминокислотных отличий в CDR1, CDR2 и CDR3 VH по сравнению с P1-061015.

79. Выделенное антитело по варианту осуществления 77 или 78, при этом вариант аминокислоты представляет собой замену остатка глутаминовой кислоты (E), остатка аспарагиновой кислоты (D) или остатка гистидина (H).

80. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 77-79, при этом указанное антитело содержит

- CDR1, содержащую GFTX1X2DX3AMH, где X1 представляет собой D или L, X2 представляет собой E или D, и X3 представляет собой E или Y (SEQ ID NO: 563);

- CDR2, содержащую GIX$_4$WX$_5$SX$_6$X$_7$IGYADSVKG, где X$_4$ представляет собой D или N, X$_5$ представляет собой D или N, X$_6$ представляет собой D, E, H или A, и X$_7$ представляет собой D, E, H или N (SEQ ID NO: 564); и/или

- CDR3, содержащую VPGYSX$_8$GWIDAX$_9$DX$_{10}$, где X$_8$ представляет собой E, H или G, X$_9$ представляет собой E, D или F, и X$_{10}$ представляет собой D, E или V (SEQ ID NO: 565).

81. Антитело по варианту осуществления 80, при этом антитело содержит

- CDR1, содержащую GFTX1X2DX3AMH, где X1 представляет собой D или L, X2 представляет собой E или D, и X3 представляет собой E или Y (SEQ ID NO: 563);

- CDR2, содержащую $GIX_4WX_5SX_6X_7IGYADSVKG$, где X_4 представляет собой D или N, X_5 представляет собой D или N, X_6 представляет собой D, E, H или A, и X_7 представляет собой D, E, H или N (SEQ ID NO: 564); и

- CDR3, содержащую $VPGYSX_8GWIDAX_9DX_{10}$, где X_8 представляет собой E, H или G, X_9 представляет собой E, D или F, и X_{10} представляет собой D, E или V (SEQ ID NO: 565).

82. Выделенное антитело по варианту осуществления 80 или 81, где X_3 представляет собой E и X_9 представляет собой E.

83. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-82, где X_2 представляет собой E, X_7 представляет собой E, и/или X_8 представляет собой H.

84. Выделенное антитело по варианту осуществления 83, при этом выполняются два или более из следующих трех условий: X_2 представляет собой E, X_7 представляет собой E, и/или X_8 представляет собой H.

85. Выделенное антитело по варианту осуществления 84, где X_2 представляет собой E, X_7 представляет собой E, и X_8 представляет собой H.

86. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-85, где X_6 представляет собой E.

87. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-85, где X_6 представляет собой A.

88. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-86, где X_1 представляет собой L, X_4 представляет собой N, X_5 представляет собой N, и/или X_{10} представляет собой V.

89. Выделенное антитело по варианту осуществления 88, при этом выполняются два или более из следующих четырех условий: X_1 представляет собой L, X_4 представляет собой N, X_5 представляет собой N, и/или X_{10} представляет собой V.

90. Выделенное антитело по варианту осуществления 89, при этом выполняются три или более из следующих четырех условий: X_1 представляет собой L, X_4 представляет собой N, X_5 представляет собой N, и/или X_{10} представляет собой V.

91. Выделенное антитело по варианту осуществления 90, где X_1 представляет собой L, X_4 представляет собой N, X_5 представляет собой N, и/или X_{10} представляет собой V.

92. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-91, где X_{10} представляет собой D.

93. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-92, где X_9 представляет собой E.

94. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-93, где X_2 представляет собой E, X_4 представляет собой D, и/или X_6 представляет собой E.

95. Выделенное антитело по варианту осуществления 94, при этом выполняются два или более из следующих условий: X_2 представляет собой E, X_4 представляет собой D, и/или X_6 представляет собой E.

96. Выделенное антитело по варианту осуществления 95, где X_2 представляет собой E, X_4 представляет собой D, и X_6 представляет собой E.

97. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 80-96, где X_1 представляет собой L, X_3 представляет собой L, X_5 представляет собой N, X_7 представляет собой N, и/или X_8 представляет собой G.

98. Выделенное антитело по варианту осуществления 97, при этом выполняются два или более из следующих условий: X_1 представляет собой L, X3 представляет собой Y, X_5 представляет собой N, X_7 представляет собой N, и/или X_8 представляет собой G.

99. Выделенное антитело по варианту осуществления 98, при этом выполняются три или более из следующих условий: X_1 представляет собой L, X3 представляет собой Y, X_5 представляет собой N, X_7 представляет собой N, и/или X_8 представляет собой G.

100. Выделенное антитело по варианту осуществления 99, при этом выполняются четыре или более из следующих условий: X_1 представляет собой L, X3 представляет собой Y, X_5 представляет собой N, X_7 представляет собой N, и/или X_8 представляет собой G.

101. Выделенное антитело по варианту осуществления 100, где X_1 представляет собой L, X3 представляет собой Y, X_5 представляет собой N, X_7 представляет собой N, и X_8 представляет собой G.

102. Выделенное антитело по любому из вариантом осуществления 77-101, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G или P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-

068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S, P1-068748_D57K_D100S, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

103. Выделенное антитело по варианту осуществления 102, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G,P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-

068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

104. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 77-103, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из VL P1-061029 или P1-061015.

105. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-63 и 72-104, при этом антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G,P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-

068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S; или

содержит VH P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G,P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами, модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 консервативными аминокислотными заменами или модифицированную (в случае P1-061029 или одного из его производных) одной или обеими заменами K16R и T84A.

106. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-63 и 72-105, при этом антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G,P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G или P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S; или содержит VH of P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G,P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A,

P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, модифицированную (в случае P1-061029 или его производных) одной или обеими заменами K16R и T84A

107. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-106, при этом антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061029.

108. Выделенное антитело по варианту осуществления 107, при этом антитело содержит VL P1-061029.

109. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-63 и 72-76, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061015 или его варианта, содержащих 1-6 или 1-8 различий аминокислот в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH по сравнению с P1-061015, при этом в любой CDR присутствуют не более 1, 2 или 3 вариантов аминокислот.

110. Выделенное антитело по варианту осуществления 109, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061015 или его варианта, содержащих 1-6 различий аминокислот в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH по сравнению с P1-061015, при этом в любой CDR присутствуют не более 1, 2 или 3 вариантов аминокислот.

111. Выделенное антитело по варианту осуществления 108 или 109, при этом вариант аминокислоты представляет собой замену остатка глутаминовой кислоты (E), остатка аспарагиновой кислоты (D) или остатка гистидина (H).

112. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 108-111, при этом указанное антитело содержит

- CDR1, содержащую GFTFX$_1$X$_2$X$_3$MH, где X$_1$ представляет собой E, D, H или S; X$_2$ представляет собой H или Y; и X$_3$ представляет собой D или A;

- CDR2, содержащую X$_4$X$_5$WX$_6$DGSX$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$ADSVKG, где X$_4$ представляет собой E, H или I; X$_5$ представляет собой D или I; X$_6$ представляет собой D или Y; X$_7$ представляет собой D или N; X$_8$ представляет собой D, H или K; X$_9$ представляет собой D, H или Y; и X$_{10}$ представляет собой E или Y; и/или

- CDR3, содержащую DX$_{11}$X$_{12}$FYX$_{13}$X$_{14}$YYDFX$_{15}$, где X$_{11}$ представляет собой E или S; X$_{12}$ представляет собой E или G; X$_{13}$ представляет собой D, E или S; X$_{14}$ представляет собой D или S; и X$_{15}$ представляет собой D, E или Y.

113. Антитело по любому из вариантов осуществления 108-112, при этом указанное антитело содержит

- CDR1, содержащую GFTFX$_1$X$_2$X$_3$MH, где X$_1$ представляет собой E, D, H или S; X$_2$ представляет собой H или Y; и X$_3$ представляет собой D или A;

- CDR2, содержащую X$_4$X$_5$WX$_6$DGSX$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$ADSVKG, где X$_4$ представляет собой E, H или I; X$_5$ представляет собой D или I; X$_6$ представляет собой D или Y; X$_7$ представляет собой D или N; X$_8$ представляет собой D, H или K; X$_9$ представляет собой D, H или Y; и X$_{10}$ представляет собой E или Y; и

- CDR3, содержащую DX$_{11}$X$_{12}$FYX$_{13}$X$_{14}$YYDFX$_{15}$, где X$_{11}$ представляет собой E или S; X$_{12}$ представляет собой E или G; X$_{13}$ представляет собой D, E или S; X$_{14}$ представляет собой D или S; и X$_{15}$ представляет собой D, E или Y.

114. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 98-102, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752, P1-068754, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-

068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

115. Выделенное антитело по варианту осуществления 114, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752, P1-068754, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

116. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 98-115, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из VL P1-061015.

117. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-10, при этом антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 или P1-068754; или содержащую аминокислотную последовательность VH P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752, P1-068754, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами или модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 консервативными аминокислотными заменами.

118. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 98-117, при этом антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752, P1-068754, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S; или содержащую аминокислотную последовательность VH P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752, P1-068754, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами или модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 консервативными аминокислотными заменами.

119. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 98-118, при этом антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061015.

120. Выделенное антитело по варианту осуществления 119, при этом антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность P1-061015, необязательно модифицированную заменой T85V.

121. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-120, при этом антитело связывается в богатой гистидином области hVISTA или вблизи нее, такой как богатом гистидином участке β-листа.

122. Выделенное антитело по варианту осуществления 121, при этом антитело связывается в богатой гистидином области hVISTA или вблизи нее, такой как богатом гистидином участке β-листа, в условиях, характеризующихся pH 6,0-6,5.

123. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-122, при этом антитело конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с hVISTA с одним или несколькими антителами, описанными в данном документе, например, содержащими VH и VL P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G или P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752, P1-068754, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S), как определено, например, посредством анализа конкурентной

сортировки, специфической в отношении эпитопа, с применением биослойной интерферометрии (BLI), описанного в примерах.

124. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-123, при этом антитело связывается с эпитопом группы A, как определено, например, посредством анализа конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа, с применением биослойной интерферометрии (BLI), описанного в примерах.

125. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-124, при этом антитело в значительной степени не связывается с hVISTA, модифицированным таким образом, что один или несколько из следующих аминокислотных остатков были мутированы: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127, например, как определено посредством мутационного анализа дрожжей, описанного в примерах.

126. Выделенное антитело, которое связывается с hVISTA, состоящее из SEQ ID NO: 1 или 2, но в значительной степени не связывается с hVISTA, модифицированным таким образом, что один или несколько из следующих аминокислотных остатков были мутированы: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

127. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-126, при этом антитело в значительной степени не связывается с hVISTA, модифицированным таким образом, что 2, 3, 4, 5 или больше из следующих аминокислотных остатков были мутированы: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

128. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 125-127, при этом антитело не связывается с hVISTA, модифицированным таким образом, что один или несколько из следующих остатков были мутированы на один из соответствующих остатков, показанных в Табл. 22: H68, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

129. Выделенное антитело (Ab), которое связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5 (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом AT ингибирует взаимодействие между hVISTA и (a) T-клетками и/или (b) PSGL-1, и при этом AT приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или всех) энергетически важных контактных остатков антитела, описанного в данном документе, такого как P1-061015, P1-068744, P1-068748, P1-061029, P1-068761 или P1-068767, таких как одна или несколько

аминокислот, выбранных из одной из следующих групп из энергетически важных контактных остатков: (i) V34, T35, Y37, K38, T39, Y41, S52, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127; (ii) V34, T35, Y37, T39, Y41, S52, R54, F62, L65, H66, H68, L115, V117, I119, R120, H121, H122, S124, E125; или (iii) Y37, T39, R54, F62, H66, L115 или V117, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA.

130. Выделенное Ab, которое связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5 (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом АТ ингибирует взаимодействие между hVISTA и (a) Т-клетками и/или (b) PSGL-1, и при этом АТ приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или всех) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA.

131. Выделенное Ab, которое связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5 (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом АТ ингибирует взаимодействие между hVISTA и (a) Т-клетками и/или (b) PSGL-1, и при этом АТ приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или всех) энергетически важных контактных остатков P1-061015, P1-068744, P1-068748, P1-061029, P1-068761 или P1-068767 или другого антитела, описанного в данном документе, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA.

132. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-131, при этом АТ связывается с петлей FG hVISTA.

133. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-132, при этом АТ связывается с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах.

134. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-133, при этом АТ связывается с H121, H122 и H123 (гистидиновая триада) зрелого hVISTA (на расстоянии, например, 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах.

135. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-134, при этом АТ связывается с hVISTA посредством CDR1 VH и CDR3 VH и, например, незначительно посредством CDR2 VH и/или посредством CDR VL.

136. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-135, при этом аминокислотные остатки 110 и 112 антитела образуют водородные связи с H121 и H122 hVISTA соответственно, и необязательно при этом аминокислотный остаток антитела образует водородную связь с H123 hVISTA.

137. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-136, при этом АТ связывается с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, которые расположены в CDR1, CDR2 или CDR3 VH.

138. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-137, при этом АТ не связывается в значительной степени с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах).

139. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-138, при этом АТ связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5, со значением K_D (или k_{off}), которое по меньшей мере в 10 раз ниже, в 100 раз ниже или в 1000 раз ниже, чем его значение K_D и/или k_{off} связывания с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах).

140. Выделенное АТ по любому из вариантов осуществления 1-139, при этом АТ не связывается в значительной степени с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах).

141. Выделенное антитело (Ab), которое связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5 (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом Ab:

- ингибирует взаимодействие между hVISTA и (a) Т-клетками и/или (b) PSGL-1 (например, ингибирует взаимодействие между H153 и H154 hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и тирозины Y46 и Y48);
- усиливает активацию Т-клеток, например, посредством повышения пролиферации Т-клеток; повышения продуцирования IFN-γ Т-клетками; и/или стимуляции опосредованной Т-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB;

- приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или все) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124 (Табл. 21) по отношению к hVISTA (SEQ ID NO: 2, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA;
- связывается с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- приводится в контакт с H121, H122 и/или H123 зрелого hVISTA (расстояние 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- связывается с областью 1: $_{57}$LGPVDKGHDVTF$_{68}$ (SEQ ID NO: 566); областью 2: $_{86}$RRPIRNLTFQDL$_{97}$ (SEQ ID NO: 567); и областью 3: $_{148}$VVEIRHHHSEHRVHGAME$_{165}$ (SEQ ID NO: 568) hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и при этом необязательно связывание является наиболее сильным с областью 2, как определено посредством MS-HDX, как описано в примерах;
- конкурирует за связывание с hVISTA (двусторонняя конкуренция) с одним или несколькими антителами, описанными в данном документе, например, P1-061015, P1-068744, P1-068748, P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4;
- приводится в контакт с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, расположенных в CDR1, CDR2 или CDR3 VH;
- предпочтительно накапливается в опухолевой ткани у мышей с нокином по VISTA, несущих опухоли MC38, по сравнению с тканями легких, печени и селезенки или по сравнению с кровью;
- предпочтительно накапливается в опухолях у пациентов, которым вводили антитело (например, путем введения антитела с PET-меткой), по сравнению с тканями легких, печени и селезенки или по сравнению с кровью; и/или
- характеризуется низким опосредованным мишенью распределением лекарственного средства, что приводит к среднему времени удержания (MRT), составляющему по меньшей мере 100, 200, 300, 400, 500, 600 или 700 часов, как измерено, например, как описано в примерах.

142. Выделенное антитело (Ab), которое связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5, со значением K_D (и/или k_{off}), которое по меньшей мере в 10 раз ниже, в

100 раз ниже или в 1000 раз ниже, чем его значение K_D или k_{off} связывания с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом Ab:

- ингибирует взаимодействие между hVISTA и (a) Т-клетками и/или (b) PSGL-1 (например, ингибирует взаимодействие между H153 и H154 hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и тирозины Y46 и Y48);
- усиливает активацию Т-клеток, например, посредством повышения пролиферации Т-клеток; повышения продуцирования IFN-γ Т-клетками; и/или стимуляции опосредованной Т-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB;
- приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или все) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124 (Табл. 21) по отношению к hVISTA (SEQ ID NO: 2, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA;
- связывается с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- приводится в контакт с H121, H122 и/или H123 зрелого hVISTA (расстояние 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- связывается с областью 1: $_{57}$LGPVDKGHDVTF$_{68}$ (SEQ ID NO: 566); областью 2: $_{86}$RRPIRNLTFQDL$_{97}$ (SEQ ID NO: 567); и областью 3: $_{148}$VVEIRHHHSEHRVHGAME$_{165}$ (SEQ ID NO: 568) hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и при этом необязательно связывание является наиболее сильным с областью 2, как определено посредством MS-HDX, как описано в примерах;
- конкурирует за связывание с hVISTA (двусторонняя конкуренция) с одним или несколькими антителами, описанными в данном документе, например, P1-061015, P1-068744, P1-068748, P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4;
- приводится в контакт с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, расположенных в CDR1, CDR2 или CDR3 VH; и/или
- характеризуется низким опосредованным мишенью распределением лекарственного средства, что приводит к среднему времени удержания (MRT), составляющему

по меньшей мере 100, 200, 300, 400, 500, 600 или 700 часов, как измерено, например, как описано в примерах.

143. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-142, при этом антитело характеризуется изоэлектрической точкой (pI) от 6,5 до 6,8, как измерено, например, посредством icIEF.

144. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-143, при этом антитело характеризуется низкой агрегацией, например, агрегацией, которая аналогична или более низкая, чем у антител ‘029, ‘761 или ‘767 (P1-061015, P068744, P1-068748, P1-061029, P1-068761 или P1-068767 соответственно), например, как определено в примерах.

145. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-144, при этом антитело характеризуется вязкостью, которая аналогична или более низкая, чем вязкость ‘029, ‘761 или ‘767, например, как определено в примерах.

146. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-145, при этом антитело характеризуется гидродинамическим радиусом, который является аналогичным или более низким, чем у ‘029, ‘761 или ‘767, например, как определено в примерах.

147. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-146, при этом антитело характеризуется температурой плавления (Tm1), которая является аналогичной или более высокой, чем температура плавления ‘029, ‘761 или ‘767, например, как определено в примерах.

148. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-147, при этом антитело характеризуется количеством молекул с высокой молекулярной массой, которое аналогично или более низкое, чем у ‘029, ‘761 или ‘767, например, как определено в примерах.

149. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-148, которое представляет собой антитело на основе IgG.

150. Выделенное антитело по варианту осуществления 149, которое представляет собой антитело на основе IgG1, IgG2 или IgG4 (IgG4 необязательно с S228P).

151. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-150, при этом антитело представляет собой лишенное эффекторной функции антитело, например, лишенное функции ADCC и/или CDC, и/или антитело, которое в значительной степени не связывается с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII.

152. Выделенное антитело по варианту осуществления 151, при этом константная область содержит 1-5 мутаций в константной области тяжелой цепи дикого типа, которые приводят к снижению эффекторной функции антитела и/или способности связываться с одним

или несколькими FcγR, например, FcγRIII, по сравнению с соответствующей константной областью тяжелой цепи дикого типа.

153. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-152, при этом константная область антитела представляет собой IgG1.3, IgG1.1 или представляет собой IgG1 с заменой P238K (например, IgG1.P238K).

154. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-150, при этом антитело характеризуется эффекторной функцией и/или связывается с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII.

155. Выделенное антитело по варианту осуществления 154, при этом антитело является афукозилированным (например, афукозилированное антитело на основе IgG1).

156. Выделенное антитело по варианту осуществления 154 или 155, при этом константная область содержит 1-5 мутаций, которые приводят к повышению эффекторной функции антитела и/или способности связываться с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII, по сравнению с соответствующей константной областью дикого типа.

157. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-156, которое представляет собой полноразмерное антитело или антитело, содержащее полноразмерную тяжелую цепь (с С-концевым лизином или без него) и полноразмерную легкую цепь.

158. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-156, которое представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела.

159. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-158, которое представляет собой мультимерное (например, димерное или тримерное) антитело.

160. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-159, которое связано (например, ковалентно) с другой молекулой.

161. Выделенное антитело по варианту осуществления 160, при этом другая молекула представляет собой метку.

162. Выделенное антитело по варианту осуществления 160 или 161, при этом другая молекула представляет собой пептид.

163. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-162, которое представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) или активируемое антитело.

164. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из вариантов осуществления 1-163 или 206-212.

165. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела по любому из вариантов осуществления 1-163 или 206-212.

166. Композиция, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь антитела по любому из вариантов осуществления 1-163 или 206-212, и нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь антитела.

167. Клетка, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 164-166.

168. Способ получения антитела, включающий культивирование клетки по варианту осуществления 167 в условиях, при которых экспрессируется антитело.

169. Композиция, содержащая выделенное антитело, нуклеиновую кислоту, композицию или клетку по любому из вариантов осуществления 1-168 и фармацевтически приемлемый носитель.

170. Композиция по варианту осуществления 169, содержащая второе терапевтическое средство.

171. Композиция по варианту осуществления 170, при этом второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство или химиотерапевтическое средство.

172. Композиция по варианту осуществления 171, при этом второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство, которое является антагонистом иммуносупрессорной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.

173. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции или выделенного антитела по любому из вариантов осуществления 1-172 или 206-212, которое стимулирует иммунный ответ и/или представляет собой антагонистическое антитело к VISTA.

174. Способ по варианту осуществления 173, при этом у субъекта имеются положительные в отношении VISTA клетки, например, в раковой опухоли.

175. Способ по варианту осуществления 174, при этом клетки представляют собой положительные в отношении VISTA инфильтрирующие лимфоциты (например, Т-клетки) или миеломоноциты.

176. Способ по любому из вариантов осуществления 173-175, при этом субъекта сначала тестируют на наличие положительных в отношении VISTA клеток в опухоли.

177. Способ по любому из вариантов осуществления 173-176, при этом способ дополнительно включает введение второго средства терапии.

178. Способ по варианту осуществления 177, при этом второе средство терапии представляет собой химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство или введение второго средства.

179. Способ по варианту осуществления 178, при этом второе терапевтическое средство представляет собой второе средство, а второе средство представляет собой иммуностимулирующее средство или химиотерапевтическое средство.

180. Способ по варианту осуществления 179, при этом второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство, которое является антагонистом иммуносупрессорной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.

181. Способ лечения инфекционного заболевания (например, вирусного заболевания) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции или выделенного антитела по любому из вариантов осуществления 1-172 или 206-212, которое приводит к стимуляции иммунного ответа и/или представляет собой антагонист VISTA.

182. Способ лечения воспаления, воспалительного состояния и аутоиммунного заболевания, реакции «трансплантат против хозяина» или заболевания, для которого полезным может быть снижение иммунного ответа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции или выделенного антитела по любому из вариантов осуществления 1-172 или 206-212, которое приводит к ингибированию иммунного ответа, например, активации Т-клеток, или представляет собой агонист VISTA.

183. Способ идентификации антитела (Ab), которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD) при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше, включающий приведение в контакт тестируемого АТ или множества тестируемых АТ с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD или его фрагмент, содержащий домен IgV hVISTA-ECD или содержащий аминокислоты 20-95, 20-70, 35-70-127 или 35-127 SEQ ID NO:2, при pH 6,5 или меньше и отбор тестируемого АТ или множества Ab, которые связываются с полипептидом со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше.

184. Способ идентификации антитела (Ab), которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD) при pH 6,5 или меньше со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-3} сек$^{-1}$ или меньше, включающий приведение в контакт тестируемого АТ

или множества тестируемых АТ с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD или его фрагмент, содержащий домен IgV hVISTA-ECD или содержащий аминокислоты 20-95, 20-70, 35-70 или 35-127 SEQ ID NO:2, при pH 6,5 или меньше и отбор тестируемого АТ или множества Ab, которые связываются с полипептидом со значением k_{off}, составляющим 5×10^{-3} $сек^{-1}$ или меньше.

185. Способ идентификации антитела (Ab), которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD) при pH 6,5 с аналогичной аффинностью при pH 7,0, включающий:

a. приведение в контакт тестируемого АТ или множества тестируемых АТ при pH 6,5 с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD, или его фрагментом, содержащим домен IgV hVISTA-ECD, или содержащим аминокислоты 20-95, 20-70, 35-70 или 35-127 SEQ ID NO:2;

b. приведение в контакт тестируемого АТ или множества тестируемых АТ при pH 7,0 с полипептидом (a); и

c. отбор тестируемого Ab, если оно связывается с полипептидом со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше при pH 6,5 и при pH 7,0.

186. Способ идентификации антитела (Ab), которое связывается с более высокой аффинностью с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD) при pH 6,5, чем при pH 7,0, включающий:

a. приведение в контакт тестируемого АТ или множества тестируемых АТ при pH 6,5 с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD, или его фрагментом, содержащим домен IgV hVISTA-ECD, или содержащим аминокислоты 20-95, 20-70, 35-70 или 35-127 SEQ ID NO:2;

b. приведение в контакт тестируемого АТ или множества тестируемых АТ при pH 7,0 с полипептидом (a); и

c. отбор тестируемого Ab, если оно связывается с полипептидом со значением K_D или k_{off}, по меньшей мере в 2 раза меньше при pH 6,5, чем при pH 7,0.

187. Способ идентификации антитела (Ab), которое специфически связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), для применения в лечении рака, включающий

a. идентификацию антител, которые специфически связываются с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше, например, в соответствии со способами по вариантам осуществления 183-186; и

b. отбор АТ из (a), которые запускают или усиливают иммунный ответ в опухолевой модели или которые ингибируют рост опухоли при pH 6,5 или меньше.

188. Способ по варианту осуществления 187, при этом этап (b) включает измерение активности Т-клеток.

189. Способ по варианту осуществления 187 или 188, дополнительно включающий измерение противоопухолевого эффекта Ab.

190. Способ улучшения противоопухолевой эффективности антитела (Ab), которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), включающий

a. получение Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше с аффинностью, которая составляет меньше, чем требуемое значение;

b. замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи АТ другим аминокислотным остатком (например, остатком глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина), при этом от 1 до 5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD, например, один или несколько аминокислотных остатков 31, 32, 50, 57, 58, 59, 100 или 102 (нумерация в SEQ ID NO: 67, 51 или 55);

c. определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), более высокой аффинностью в отношении hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше по сравнению с АТ из (a); и

d. повторение этапов (a)-(c) в течение количества раундов, достаточного для получения Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше.

191. Способ улучшения противоопухолевой эффективности антитела (Ab), которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), включающий:

a. получение Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше с аффинностью, которая составляет меньше, чем требуемое значение;

b. получение библиотеки вариантов АТ из (a), при этом каждый вариант содержит замещение от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи АТ другим аминокислотным остатком (например, остатком глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина), при этом от 1 до 5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD, например, один или несколько аминокислотных остатков 31, 32, 50, 57, 58, 59, 100 или 102 (нумерация в SEQ ID NO: 67, 51 или 55);

c. отбор АТ из библиотеки вариантов (b), которые связываются с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше; и

d. необязательно тестирование противоопухолевой эффективности антител (c) в опухолевой модели.

192. Способ улучшения фармакокинетики антитела, которое связывается с внеклеточным доменом (ECD) VISTA человека, включающий усиление способности антитела связываться с VISTA человека в кислых условиях, например, при значении pH, равном или меньше 6,5.

193. Способ отбора антитела, которое связывается с VISTA человека и характеризуется повышенным периодом полужизни (эффективными фармакокинетическими свойствами), при этом указанный способ включает отбор антитела, которое связывается с VISTA человека в кислых условиях, например, при значении pH, равном или меньше 6,5.

194. Способ повышения эффективности антител, которые связываются с VISTA человека (hVISTA), включающий повышение количества остатков аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и/или гистидина в одном или нескольких CDR VH антитела для усиления связывания антитела с hVISTA при кислом значении pH.

195. Способ выделения антител, которые связываются с VISTA человека (hVISTA) и характеризуются длительный периодом полужизни в крови человека и/или стимулируют Т-клетки в опухолевой среде, включающий скрининг библиотеки антител, связывающихся с hVISTA, в отношении наличия антител, которые связываются при кислом значении pH, но не при нейтральном значении pH.

196. Способ по любому из вариантов осуществления 183-195, включающий контротбор тех антител, которые связываются при физиологическом значении pH.

197. Способ по любому из вариантов осуществления 183-196, дополнительно включающий отбор антител, которые являются либо антагонистом VISTA, либо агонистом VISTA.

198. Способ по любому из вариантов осуществления 183-197, включающий отбор тех антител, которые приводят к ингибированию взаимодействия между VISTA и корецептором VISTA (например, PSGL-1) и/или взаимодействия между VISTA и Т-клетками или миеломоноцитами.

199. Способ по любому из вариантов осуществления 183-198, дополнительно включающий отбор антител, которые характеризуются одним или несколькими свойствами P1-068761 или P1-068767.

200. Способ улучшения противоопухолевой эффективности антитела (Ab), которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), включающий

a. получение Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 7,0, но незначительно при pH 6,5;

b. замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи, например, CDR AT другим аминокислотным остатком, при этом, например, от 1 до 5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD, например, один или несколько аминокислотных остатков 31, 32, 50, 57, 58, 59, 100 или 102 (нумерация в SEQ ID NO: 67, 51 или 55);

c. определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), более высокой аффинностью в отношении hVISTA-ECD при pH 6,5, чем при pH 7,0, и/или определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), аналогичной или более высокой аффинностью при pH 6,5 по сравнению с исходным антителом (антителом из (a) и более низкой аффинностью при pH 7,0 по сравнению с антителом (a); и

d. повторение этапов (a)-(c) в течение количества раундов, достаточного для получения Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} M или меньше, и связывается с hVISTA-ECD при pH 7,0 или больше со значением K_D, составляющим 10^{-6} M или больше.

201. Способ обнаружения VISTA в образце, включающий приведение образца в контакт с антителом к VISTA по любому из вариантов осуществления 1-163 или 206-212.

202. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту выделенного антитела, которое связывается с VISTA человека (hVISTA) и ингибирует активность hVISTA (например, активацию Т-клеток), и антагониста пути PD1/PD-L1, который приводит к повышению количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, например, в опухоли субъекта.

203. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту выделенного антитела, которое связывается с VISTA человека (hVISTA) и ингибирует активность hVISTA (например, активацию Т-клеток), и антагониста пути PD1/PD-L1, который приводит к снижению числа истощенных Т-клеток и/или Т-клеток, экспрессирующих PD-1, LAG3 и/или TIM-3, например, в опухоли субъекта.

204. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту выделенного антитела, которое связывается с VISTA человека (hVISTA) и ингибирует активность hVISTA (например, активацию Т-клеток), и антагониста пути PD1/PD-L1, что приводит к повышению количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, например, в опухоли субъекта и снижению количества истощенных Т-клеток и/или Т-клеток, экспрессирующих PD-1, LAG3 и/или TIM-3, например, в опухоли субъекта, и/или другим признакам, описанным в данном документе.

205. Способ по любому из вариантов осуществления 202-204, при этом антитело, которое связывается с hVISTA, представляет собой антитело, описанное в данном документе, такое как антитело по любому из вариантов осуществления 1-163 или 206-212.

206. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-205, при этом антитело характеризуется одним или несколькими (например, 1-5, 5-10, 10-15, 10-20 или 15-20) взаимодействиями с hVISTA в остатках hVISTA, показанных в Табл. 21.

207. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-206, при этом антитело содержит глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту или гистидин в одном или нескольких положениях 31, 32, 50, 57, 58, 59, 100 или 102, при этом нумерация соответствует нумерации, которая представлена в SEQ ID NO: 67, 51 и 55.

208. Выделенное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом VISTA человека при pH 6,5 и, необязательно, незначительно при pH 7,0, при этом антитело содержит глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту или гистидин в одном или нескольких положениях 31, 32, 50, 57, 58, 59, 100 или 102, при этом нумерация соответствует нумерации, которая представлена в SEQ ID NO: 67, 51 и 55.

209. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-208, при этом антитело не содержит вариабельную область тяжелой цепи любого из P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-068761, P1-068767, P1-068773, P1-068765, P1-061029, P1-068757, P1-068771, P1-068775, P1-068769, P1-068759, P1-068763, P1-061015, P1-068748, P1-068744, P1-068736, P1-068752, P1-068740, P1-068742, P1-068746, P1-068750, P1-068738, P1-068754, P1-069293, P1-069298, P1-069302, P1-069312, P1-069309, P1-069307, P1-070864, P1-070866, P1-070868, P1-070870, P1-070872, P1-070874, P1-070876, P1-070878, P1-070880, P1-070882, P1-070884, P1-070886, P1-070888, P1-070890, P1-070892, P1-070894, P1-070896, P1-070898, P1-070900, P1-070902, P1-070904, P1-070906, P1-070908, P1-070910, P1-070912, P1-070914, P1-070916, P1-070918, P1-070920, P1-070922, P1-070924, P1-070926, P1-070928, P1-070930, P1-070932, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-

068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, или не содержит вариабельную область тяжелой цепи любого антитела, раскрытого в международной публикации WO2018/169993.

210. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-209, при этом антитело приводит к ингибированию взаимодействия между внеклеточным доменом (ECD) hVISTA и PSGL-1.

211. Антитело, композиция или способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-210, при этом антитело конкурирует за связывание с ECD hVISTA с антителом, описанным в данном документе (например, с применением BLI, описанной в данном документе), таким как «761» и «767», и/или которое связывается с ECD hVISTA посредством тех же самых аминокислотных остатков, что и антитело, описанное в данном документе, такое как «761» и «767».

212. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-211, при этом антитело взаимодействует с гистидиновой триадой (H121, 122 и 123 зрелого hVISTA), как определено посредством рентгеновской кристаллографии, например, как определено в данном документе.

213. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-212, при этом антитело связывается по меньшей мере с одним аминокислотным остатком Y37, T39, R54, H65, L114, V116, S123 и E124 SEQ ID NO: 2 из ECD hVISTA.

214. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-213, при этом антитело предпочтительно накапливается в опухолевой ткани у мышей с нокином по VISTA человека, несущих опухоли MC38, по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с кровью и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки.

215. Антитело, композиция или способ по любому из вариантов осуществления 1-215, при этом антитело предпочтительно накапливается в опухолях пациентов после введения антитела по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с кровью и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки (например, как обнаружено, например, посредством введения антител, меченных PET-меткой).

216. Выделенное антитело, описанное в данном документе, содержащее 1, 2, 3 или более реверсных мутаций зародышевой линии в тяжелой цепи и/или легкой цепи.

Дополнительные варианты осуществления включают:

1. Способ идентификации Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} M или меньше, включающий приведение в контакт тестируемого AT или множества тестируемых AT с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD или его фрагмент, содержащий домен IgV hVISTA-ECD или содержащий аминокислоты 20-95, 20-70 или 35-70 SEQ ID NO:2, при pH 6,5 или меньше и отбор тестируемого AT или множества Ab, которые связываются с полипептидом со значением K_D, составляющим 10^{-7} M или меньше.

2. Способ идентификации Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением k_{off}, составляющим 10^{-3} сек$^{-1}$ или меньше, включающий приведение в контакт тестируемого AT или множества тестируемых AT с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD или его фрагмент, содержащий домен IgV hVISTA-ECD или содержащий аминокислоты 20-95, 20-70 или 35-70 SEQ ID NO:2, при pH 6,5 или меньше и отбор тестируемого AT или множества Ab, которые связываются с полипептидом со значением k_{off}, составляющим 10^{-3} сек$^{-1}$ или меньше.

3. Способ идентификации Ab, которое специфически связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 с аналогичной аффинностью при pH 7,0, включающий:

a. приведение в контакт тестируемого AT или множества тестируемых AT при pH 6,5 с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD, или его фрагментом, содержащим домен IgV hVISTA-ECD, или содержащим аминокислоты 20-95, 20-70 или 35-70 SEQ ID NO:2;

b. приведение в контакт тестируемого AT или множества тестируемых AT при pH 7,0 с полипептидом (a); и

c. отбор тестируемого Ab, если оно связывается с полипептидом со значением K_D, составляющим 10^{-7} M или меньше при pH 6,5 и при pH 7,0.

4. Способ идентификации Ab, которое связывается с более высокой аффинностью с hVISTA-ECD при pH 6,5, чем при pH 7,0, включающий:

a. приведение в контакт тестируемого AT или множества тестируемых AT при pH 6,5 с полипептидом, содержащим hVISTA-ECD, или его фрагментом, содержащим домен IgV hVISTA-ECD, или содержащим аминокислоты 20-95, 20-70 или 35-70 SEQ ID NO:2;

b. приведение в контакт тестируемого AT или множества тестируемых AT при pH 7,0 с полипептидом (a); и

c. отбор тестируемого Ab, если оно связывается с полипептидом со значением K_D, по меньшей мере в 2 раза меньше при pH 6,5, чем при pH 7,0.

5. Способ идентификации Ab, которое специфически связывается с hVISTA-ECD, для применения в лечении рака, включающий

a. идентификацию антител, которые специфически связываются с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше, например, в соответствии со способами по вариантам осуществления 32-35; и

b. отбор АТ из (a), которые запускают или усиливают иммунный ответ в опухолевой модели или которые ингибируют рост опухоли при pH 6,5 или меньше.

6. Способ по варианту осуществления 38, при этом этап (b) включает измерение активности Т-клеток.

7. Способ по варианту осуществления 38 или 39, дополнительно включающий измерение противоопухолевого эффекта Ab.

8. Способ улучшения противоопухолевой эффективности Ab, которое связывается с hVISTA-ECD, включающий:

a. получение Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше с аффинностью, которая составляет меньше, чем требуемое значение, например, со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или больше, например, 10^{-6} М, 10^{-5} М или больше, и/или значением k_{off}, составляющим 10^{-2} сек$^{-1}$ или больше;

b. замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи АТ другим аминокислотным остатком, при этом от 1 до 5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD;

c. определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), более высокой аффинностью в отношении hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше по сравнению с АТ из (a); и

d. повторение этапов (a)-(c) в течение количества раундов, достаточного для получения Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше.

9. Способ улучшения противоопухолевой эффективности Ab, которое связывается с hVISTA-ECD, включающий:

a. получение Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше с аффинностью, которая составляет меньше, чем требуемое значение, например, со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или больше, например, 10^{-6} М, 10^{-5} М или больше, и/или значением k_{off}, составляющим 10^{-2} сек$^{-1}$ или больше;

b. получение библиотеки вариантов АТ из (a), при этом каждый вариант содержит замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи АТ другим

аминокислотным остатком, при этом от 1 до 5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD;

c. отбор АТ из библиотеки вариантов (b), которые связываются с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше; и необязательно

d. тестирование противоопухолевой эффективности антител (c) в опухолевой модели.

10. Способ улучшения фармакокинетики антитела, которое связывается с ECD VISTA человека, включающий усиление способности антитела связываться с VISTA человека в кислых условиях, например, при значении pH, равном или меньше 6,5.

11. Способ отбора антитела, которое связывается с VISTA человека и характеризуется повышенным периодом полужизни (эффективными фармакокинетическими свойствами), при этом указанный способ включает отбор антитела, которое связывается с VISTA человека в кислых условиях, например, при значении pH, равном или меньше 6,5.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления предусмотрены в пунктах формулы изобретения, приведенных ниже.

ПРИМЕРЫ

Примеры, обсуждаемые ниже, предназначены исключительно для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом. Примеры не предназначены для демонстрации того, что приведенные ниже эксперименты являются всеми или единственными проведенными экспериментами. Были предприняты усилия для обеспечения точности по отношению к используемым числам (например, количествам, температуре и т.д.), однако следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, то части являются массовыми частями, молекулярная масса является средней молекулярной массой, температура представлена в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

Пример 1: Внеклеточный домен VISTA исключительно богат гистидинами

Этот пример показывает, что внеклеточный домен VISTA исключительно богат гистидиновыми остатками, что эти гистидиновые остатки эволюционно консервативны и что они могут способствовать взаимодействиям рецептор-лиганд с участием VISTA.

Аминокислотные последовательности внеклеточных доменов (ECD) белков, содержащих домен иммуноглобулина, извлекали из баз данных Uniprot и Swiss-prot и анализировали в отношении содержания гистидина. На Фиг. 1A представлены результаты этого анализа в виде графика. Для каждого белка частота гистидиновых остатков в процентах от всех аминокислотных остатков внеклеточного домена отложена по оси y, а общее количество аминокислотных остатков внеклеточного домена отложено по оси x. Диаметр каждой точки данных соответствует общему количеству гистидиновых остатков во внеклеточном домене каждого белка. VISTA (меченый) содержит исключительно высокую частоту гистидиновых остатков во внеклеточном домене.

Затем оценивали эволюционную консервативность гистидиновых остатков в VISTA. На Фиг. 1B показаны референтные аминокислотные последовательности VISTA человека, яванского макака и мыши, за исключением сигнальных пептидов («Sig»), трансмембранных доменов («TMD») и внутриклеточных доменов. Гистидиновые остатки, которые являются консервативными для всех трех видов, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. Гистидиновые остатки, которые сохраняются у человека и яванского макака VISTA, выделены жирным шрифтом без подчеркивания. Многие из гистидиновых остатков внеклеточного домена VISTA эволюционно консервативны, что указывает на важную биологическую роль высокого содержания гистидина в VISTA.

Трехмерную модель домена IgV hVISTA создавали на основе анализа гомологии последовательностей с доступными решенными структурами в базе данных PDB. Модель, показанная на Фиг. 1C, указывает, что многие гистидины в ECD VISTA экспонируются на поверхности молекулы, где они могут играть роль в связывании лиганда, а также в распознавании антител. Гистидиновые остатки изображены в виде шариков и палочек.

Пример 2: Протонирование гистидина может регулировать взаимодействие лиганда рецептора VISTA и иммуносупрессорную активность в опухолях и других кислых микросредах

В этом примере описано протонирование гистидина в ответ на физиологически релевантное кислое значение pH, а также модель, в которой гистидины внеклеточного домена VISTA придают контррецептору или лиганду избирательность в отношении кислого значения pH, а не физиологического значения pH.

На Фиг. 2A показано равновесие между отсутствием и наличием протонирования пирроламмониевой группы (NH) в гистидиновом остатке. Значение pK_a гистидина в растворе

составляет 6,5, что указывает на то, что остатки гистидина с большей вероятностью будут протонированы при pH 6,5 и меньше, и, следовательно, будут заряжены положительно, чем при более высоком значении pH. Увеличение положительного заряда на поверхности ECD VISTA в результате протонирования может оказывать влияние на связывание рецептора или лиганда, а также на структуру и/или функцию VISTA. Таким образом, изменения значения pH могут также модифицировать связывающиеся с антителами эпитопы и/или приводить к различной аффинности антител.

На Фиг. 2B показана модель, в которой VISTA избирательно взаимодействует с PSGL-1 или другими контррецепторами и лигандами («VISTA-R») при кислом значении pH. Ожидается, что при физиологическом значении pH, таком как в крови, гистидиновые остатки на ECD VISTA не будут протонированы. В результате связывание VISTA с PSGL-1 или другими контррецепторами и лигандами является незначительным при физиологическом значении pH. В отличие от этого, в местах, которые характеризуются тенденцией к кислому внеклеточному значению pH, например, в микроокружении опухоли или очагах воспаления, кислое значение pH может частично или полностью управлять протонированием гистидина ECD VISTA и, таким образом, обеспечивать взаимодействие VISTA с PSGL-1 или другими контррецепторами и лигандами. Соответственно, антитела, которые прочно связываются с белками VISTA-ECD в кислых диапазонах значений pH, могут быть более эффективными в ингибировании активности VISTA в опухолях.

Пример 3: VISTA экспрессируется миеломоноцитами в опухолях

В этом примере показано, что VISTA часто экспрессируется миеломоноцитами в опухолях, в том числе макрофагами, дендритными клетками и гранулоцитами.

Хирургически удаленные образцы немелкоклеточной карциномы легкого, светлоклеточной карциномы почки, меланомы, колоректальной карциномы и других опухолей промывали ледяным PBS, разрезали на кусочки размером примерно 15 $мм^3$ и суспендировали в ледяной среде RPMI-1640 (Fisher Scientific, № по каталогу 11875093) с добавлением 2% инактивированной нагреванием FBS и 2 мМ EDTA (Fisher Scientific, № по каталогу 15575020). Каждый образец переносили на стеклянный стол с большим зазором (Tenbroeck Tissue Grinders) и измельчалидо визуального разделения кусочков ткани. Суспензии фильтровали через нейлоновую сетку 70 мкМ и центрифугировали. Супернатанты удаляли, а клеточные осадки повторно суспендировали в PBS при комнатной температуре с добавлением 0,1% бычьего сывороточного альбумина и 250 мг/мл стерильно отфильтрованной ДНКазы 1

(степень II, из бычьей поджелудочной железы, Roche, № по каталогу 10104159001) в течение 3 минут при комнатной температуре. Затем клетки промывали с добавлением охлажденного на льду RPMI и ресуспендировали в охлажденном на льду PBS. Добавляли краситель для оценки жизнеспособности клеток и клетки инкубировали на льду в темноте. Через 20 минут неспецифическое окрашивание антител блокировали добавлением 4% нормальной крысиной сыворотки, 4% нормальной мышиной сыворотки, 20% человеческой сыворотки из плазмы крови AB и разбавленного 1:125 Human TruStain FcX™ (Biolegend, № по каталогу 422302). Клетки окрашивали конъюгированными с флуорофором антителами к HLA-DR (BD Biosciences, № по каталогу 564040), CD8 (Fisher Scientific, № по каталогу 46-0087-42), CD14 (Biolegend, № по каталогу 325620), CD45 (Biolegend, № по каталогу 304017), CD4 (BD Biosciences, № по каталогу 563875), CD11c (BD Biosciences, № по каталогу 744439), CD15 (BD Biosciences, № по каталогу 563142), PD-1 (BD Biosciences, № по каталогу 565299), CD3 (BD Biosciences, № по каталогу 565515), CD56 (Fisher Scientific, № по каталогу 61-0567-42), CD19 (BD Biosciences, № по каталогу 564977) и VISTA (антитело к VISTA 3, конъюгированное с AlexaFluor™ 647, Fisher Scientific, № по каталогу A20186), суспендированные в буфере Brilliant Stain Buffer (BD Biosciences, № по каталогу 562794) для 30 минут на льду в темноте. Окрашенные клетки промывали ледяным PBS, фиксировали (Fisher Scientific, № по каталогу 00-5523-00) и собирали на проточном цитометре. Данные анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo™ (BD Biosciences). Как показано на Фиг. 3, экспрессия VISTA на клеточной поверхности была наиболее высокой на макрофагах и гранулоцитах, умеренной на дендритных клетках и низкой на Т-клетках, естественных клетках-киллерах и В-клетках.

Пример 4: Связывание клеток с VISTA характеризуется избирательностью в отношении кислого pH

В этом примере показано, что мультимеризованный ECD VISTA человека более эффективно связывается со стимулированными CD4+ Т-клетками человека и мононуклеарными клетками периферической крови человека при кислом значении pH, чем при нейтральном или физиологическом значении pH, и что это связывание может быть блокировано запирающим антителом к VISTA человека. Также показано связывание избирательного к кислому значению pH димеризованного ECD VISTA мыши со спленоцитами мыши.

CD4+ Т-клетки человека обогащали кровью здоровых доноров с помощью RosetteSep™ (Stemcell, № по каталогу 15062) и стимулировали *in vitro* в течение приблизительно четырех дней с помощью Т-активатора Dynabeads™ CD3/CD28 человека (Fisher Scientific, № по каталогу 111.32D) и рекомбинантного IL-2 человека (Peprotech, № по каталогу 200-02) в RPMI-1640 с добавлением 10% термоинактивированной FBS, Glutamax™ (Fisher Scientific, № по каталогу 35050061), заменимых аминокислот (Fisher Scientific, № по каталогу 11140050), пирувата натрия (Fisher Scientific, № по каталогу 11360070) и 2-меркаптоэтанола (Fisher Scientific, № по каталогу 21985023). Активированные CD4+ Т-клетки окрашивали монобиотинилированными молекулами ECD hVISTA (Phe 33 - Ala 194 (№ доступа AAH20568)-полигистидин; AcroBiosystems, Inc. B75-H82F3), загруженными в молярном соотношении 28:1 на конъюгированные с фикоэритрином (PE) стрептавидиновые декстрамеры (№ по каталогу DX01-PE), разведенные в забуференном солевом растворе Хенкса (HBSS, Fisher Scientific, № по каталогу 14025134), подкисленные до различных значений pH с помощью mM MES (Sigma, 1317-100ML) в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве контроля активированные CD4+ Т-клетки окрашивали конъюгированными с PE стрептавидиновыми декстрамерами, которые не были нагружены hVISTA. Окрашенные клетки промывали HBSS + MES и собирали на проточном цитометре. Данные анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo™ (BD Biosciences). Результаты, представленные на Фиг. 4A, показывают, что hVISTA не связывал CD4+ Т-клетки более эффективно, чем контроль, при pH > 6,5. В отличие от этого, hVISTA характеризовался все более сильным связыванием с CD4+ Т-клетками при pH < 6,5. Слева, от более темного серого к более светлому, заполненные гистограммы изображают связывание при pH 7,0, 6,5, 6,4, 6,3, 6,1 и 6,0. Некоторые гистограммы помечены соответствующим значением pH. Связывание контрольного мультимера, не относящегося к VISTA, при pH 6,0 показано в виде незаштрихованной гистограммы. Справа, на графике PE означает среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) CD4+ Т-клеток, окрашенных декстрамерами, нагруженными hVISTA (кружки), или декстрамерами без нагрузки (треугольники) при различных значениях pH.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) обогащали из здоровой донорской крови центрифугированием в градиенте фиколла (Ficoll-Paque Plus, GE Life Sciences, № по каталогу 17144003), окрашивали декстрамерами, нагруженными hVISTA (также называемыми мультимерами) и конъюгировали с флуорофором, разведенными в буферах HBSS + MES, как описано выше. На Фиг. 4B показаны заполненные гистограммы, которые отображают, от темно-серого до более светлого, связывание при pH 6,0 с CD19+ B-клетками,

CD4+ Т-клетками, CD8+ Т-клетками, CD56+ NK-клетками и CD14+ моноцитами. Незаштрихованные гистограммы со сплошной рамкой и пунктирной рамкой изображают связывание при pH 7,4 со всеми лимфоцитами и моноцитами из PBMC соответственно. На Фиг. 4F и 4G показано, что VISTA связывается как с моноцитами, так и с нейтрофилами, и осуществляет это более эффективно при pH 6,0, чем при pH 7,4. Результаты показывают, что hVISTA может связывать много лейкоцитов при кислых значениях pH, но незначительно при физиологических значениях pH.

Активированные CD4+ Т-клетки человека окрашивали мультимерами hVISTA при pH 6 в присутствии титруемого антитела к VISTA человека или соответствующего изотипа не специфичного в отношении VISTA антитела. Результаты, графически представленные на Фиг. 4C, показывают отношение MFI мультимера VISTA к концентрации антитела. Антитело к hVISTA (антитело к VISTA 3; квадраты), но не являющееся не специфичным в отношении VISTA контрольное антитело (кружки), блокировало связывание hVISTA с активированными CD4+ Т-клетками зависимым от концентрации образом. PE MFI CD4+ Т-клетки, которые не были окрашены мультимерами, нагруженными hVISTA, включали в качестве контроля (один треугольник).

На Фиг. 4D показаны типичные графики двумерной проточной цитометрии окрашивания мультимера VISTA при pH 6,0 клеток яичника китайского хомячка (CHO) с мутацией вследствие гепарансульфата (линия pGSD-677, Американская коллекция типовых культур), которые трансфицировали для экспрессии полноразмерного PSGL-1 человека (SEQ ID NO: 3; нуклеиновая кислота NM_003006.4). Окрашивание проводили в присутствии или в отсутствие титрованного блокирующего антитела к VISTA (мАТ 3). Клетки, не окрашенные мультимерами VISTA, показаны в качестве контроля. Окрашивание антитела PSGL-1 (BD Biosciences, № по каталогу 562758) отложено по оси y, а окрашивание мультимера VISTA отложено по оси x.

Спленоциты собирали у мышей C57BL6/J (Jackson Laboratory, № по каталогу 000664) и окрашивали химерными слитыми белками mVISTA ECD/IgG Fc человека (кристаллизуемый фрагмент) с последующим добавлением вторичных антител к Fc IgG человека, конъюгированных с флуорофором (Jackson Immunoresearch, № по каталогу 109-065-098) при pH 6,0 или 7,4. Результаты, представленные на гистограмме на Фиг. 4E, показывают, что mVISTA связывает спленоциты мыши более эффективно при pH 6,0, чем при физиологическом значении pH (примерно pH 7,4). Закрашенные гистограммы от темно-серого до светлого отображают связывание при pH 6,0 с CD8+ Т-клетками, CD11b+ миелоидными клетками и

CD4+ Т-клетками. На незакрашенной гистограмме показано связывание при pH 7,4 со всеми спленоцитами.

Пример 5: VISTA избирательно опосредует межклеточную адгезию и подавление иммунитета при кислом значении pH

В этом примере показано, что VISTA опосредует межклеточную адгезию и подавляет активацию Т-клеток более эффективно при кислом значении pH, чем при нейтральном или физиологическом значении pH.

Разрабатывали совместимый с кислым значением pH анализ проточной цитометрии на основе клеток/клеточных конъюгатов. Клетки 293T (иммортализованная линия клеток почки эмбриона человека, ATCC, № по каталогу CRL-3216), эктопически экспрессирующие полноразмерный VISTA человека или вектор, метили CFSE (сукцинимидиловый эфир карбоксифлуоресцеина; Fisher Scientific, № по каталогу C34554). Клетки CHO метили CellTrace™ Far Red (Fisher Scientific, № по каталогу C34564). Затем клетки Vector или VISTA 293T смешивали в соотношении 1:1 с клетками CHO в буферах pH 7,0 или pH 6,0 и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Образование клеток/клеточых конъюгатов CHO и 293T оценивали посредством проточной цитометрии. Результаты, показанные на Фиг. 5A-B, демонстрируют, что экспрессирующие VISTA клетки 293T предпочтительно прикрепляются к клеткам CHO при кислом значении pH и что включение блокирующего антитела к VISTA (мАТ к VISTA 3; столбцы белого цвета) ингибирует опосредованную VISTA межклеточную адгезию.

Разрабатывали совместимый с кислым значением pH анализ подавления Т-клеток. Клетки Jurkat (линия иммортализованных Т-клеток человека, ATCC, № по каталогу TIB-152), экспрессирующие репортер люциферазы, управляемый промотором NFkB, кокультивировали в буферах HBSS + MES с различными значениями pH с клетками 293T (линия иммортализованных клеток почки эмбриона человека, ATCC, № по каталогу CRL-3216), эктопически экспрессирующий полноразмерный VISTA человека и одноцепочечный вариабельный фрагмент клона антитела к агонисту Т-клеточного рецептора человека OKT3 при соотношении клеток 10 : 1 клетки Jurkat : клетки 293T. К кокультурам добавляли блокирующее антитело к VISTA (мАТ к VISTA 3) или совместимое по изотипу не специфичное в отношении VISTA контрольное антитело в количестве 10 мкг/мл. После инкубации активацию Т-клеток Jurkat количественно оценивали посредством измерения активности люциферазы (интервал 1 секунда, Promega, номер по каталогу G7940). Результаты показаны на

Фиг. 5C-D. На Фиг. 5C показан график единиц люциферазы в клетках Jurkat, обработанных антителом к VISTA (квадраты) или контрольным антителом (кружки) при различных значениях pH. На Фиг. 5D показан график зависимости сигнала люциферазы в обработанных антителом к VISTA кокультурах, деленного на сигнал люциферазы в обработанных контрольным антителом кокультурах при каждом тестируемом значении pH. Результаты показывают, что опосредованное VISTA подавление Т-клеток является наиболее эффективным при кислом значении pH.

Пример 6: VISTA осуществляет передвижение через внутриклеточные рециркулирующие эндосомы

В этом примере показано, что VISTA может встречаться во внутриклеточных эндосомах, в частности, в Rab11+ рециклирующих эндосомах и может рециркулировать на клеточную поверхность и обратно посредством эндосомального передвижения. Сила, с которой антитело к VISTA связывает VISTA при кислом значении pH, влияет на его способность оставаться связанным с VISTA во время эндосомального передвижения.

Моноциты выделяли из PBMC посредством магнитно-активированной сортировки клеток. Затем как моноциты, так и клетки 293T фиксировали в 4% параформальдегиде и окрашивали внутриклеточно в отношении Rab5, Rab7 или Rab11, а также антителом VISTA или контрольным антителом. Контрольное антитело («cAb»), которое представляет собой антитело, не связывающееся с VISTA, того же изотипа, что и антитело к VISTA, обнаружимо не связывает моноциты или клетки 293T, экспрессирующие VISTA человека. Антитела к VISTA и контрольные антитела непосредственно метили Alexa488. Антитела кролика обнаруживали с использованием меченого Alexa594 вторичного антитела к Ig кролику. Для идентификации ядер клеток проводили окрашивание Hoescht 33342. Изображения получали с применением конфокального микроскопа с вращающимся диском. На **Фиг. 6A** показана колокализация VISTA, Rab5 (маркер ранней эндосомы), Rab7 (маркер поздней эндосомы) и Rab11 (маркер рециклирующей эндосомы) в клетках 293T, экспрессирующих VISTA человека. На **Фиг. 6B** показана колокализация VISTA и Rab11 в моноцитах человека. Внутриклеточный VISTA колокализован с Rab11+ рециклирующими эндосомами.

Для оценки способности VISTA рециркулировать через эндосомы, проводили анализ уничтожения зависимых от эндолизосом конъюгатов антитело-лекарственное средство с применением трех антител к hVISTA (мАТ к VISTA 1, 2 и 3) с различными связывающими свойствами VISTA при физиологическом и кислом значении pH. Сначала проводили анализ

SPR для сравнения профилей связывания hVISTA для всех трех антител к VISTA при pH 7,4, 6,7 и 6,0. Антитела к VISTA захватывали на биосенсоре Biacore® T100 (GE Healthcare) CM5, содержащим иммобилизованный белок A, затем 100 нМ hVISTA-ECD (аминокислоты 32-193 SEQ ID NO: 1 с 7xHis-хвостом, т.е. AFKVATPYSL YVCPEGQNVT LTCRLLGPVD KGHDVTFYKT WYRSSRGEVQ TCSERRPIRN LTFQDLHLHH GGHQAANTSH DLAQRHGLES ASDHHGNFSI TMRNLTLLDS GLYCCLVVEI RHHHSEHRVH GAMELQVQTG KDAPSNCVVY PSSSQESENI TAHHHHHHH; SEQ ID NO: 325) пропускали в рабочем буфере PBST при указанном значении pH при 37 °C. Сенсорограммы с вычтенным референтным значением нормализовали в отношении отчетной точки «связывания» и наносили на график. Антитело к VISTA 3, «мАТ 3» (Фиг. 6C, вверху), характеризовалось наиболее высокой степенью нарушения связывания VISTA при кислом значении pH, за ним следовало антитело к VISTA 2, «мАТ 2» (Фиг. 6C, в середине), которое характеризовалось лишь умеренным нарушением. Антитело к VISTA 1, «мАТ 1», сохраняло сильное связывание с VISTA при кислых и физиологических значениях pH (Фиг. 6C, внизу).

Анализ уничтожения зависимого от эндолизосом конъюгата лекарственное средство-антитело проводили следующим образом. Клетки AML3 (линия иммортализованных моноцитов человека, ATCC, CRL-9589), которые эндогенно экспрессируют VISTA человека, культивировали с титрованными антителами к VISTA или неспецифическим контрольным антителом к VISTA и вторичным антителом к IgG человека, которое конъюгировали с чувствительным к катепсину B линкеру и полезной нагрузкой в виде цитотоксического тубулизина. Поскольку катепсин B является преимущественно активным в поздних эндосомах и лизосомах, антитела к VISTA, которые рециркулируют с VISTA через ранние эндосомы, и рециклирующие эндосомы, будут характеризоваться низкими уровнями расщепления линкера и, как следствие, низкими уровнями высвобождения цитотоксической полезной нагрузки и клелочтной смерти. Антитела к VISTA, которые диссоциируют от VISTA в кислых эндосомах и сортируются в поздние эндосомы и лизосомы, будут характеризоваться более высокими уровнями расщепления линкера. Жизнеспособность клеток измеряли посредством Cell Titer Glo® (Promega, № по каталогу G7573) через пять дней после культивирования. На Фиг. 6D показаны результаты этого анализа, при этом жизнеспособность AML3 (Cell Titer Glo) отложена по оси y, а концентрации первичных антител отложены по оси x. Рассчитанные значения EC_{50} для первичных антител: Антитело к VISTA 1, перевернутые треугольники, 0,485 мкг/мл; антитело к VISTA 2, кружки, 0,092 мкг/мл; антитело к VISTA 3, квадраты, 0,006

мкг/мл; контроль, треугольники, 1,085 мкг/мл. Эффективность антител обратно коррелировала со связыванием антител к VISTA при кислом значении pH.

Для подтверждения того, что связывание при кислом значении pH является причиной различий в активности, антитело к VISTA 3 оптимизировали в зависимости от аффинности, так что его способность связывать VISTA при кислом значении pH была улучшена. На Фиг. 6E показан анализ SPR, сравнивающий профили связывания антитела hVISTA антитела VISTA 3 с этим вариантом, антителом к VISTA 3c, с использованием условий анализа, описанных для Фиг. 6C. Антитело к VISTA 3 повторно характеризовалось нарушением связывания VISTA при кислом значении pH, тогда как вариант антитела к VISTA 3c характеризовался сопоставимым связыванием VISTA при кислом и физиологическом значении pH. На Фиг. 6F показана активность антитела к VISTA 3c (ромбы) в анализе уничтожения, описанном для Фиг. 6D. Оптимизированный в отношении кислого значения pH вариант антитела к VISTA 3 характеризовался в 31 раз более низкой активностью, чем у исходного антитела, что указывает на то, что нарушение связывания антитела к VISTA при кислом значении pH приводит к потере связывания антитела во время рециркуляции VISTA.

Основываясь на этих выводах, предлагается модель рециркуляции, в которой VISTA рециркулирует на клеточную поверхность и обратно через ранние эндосомы и рециклирующие эндосомы. Эта модель изображена на Фиг. 6G. Антитела к VISTA могут рециркулировать с VISTA через эти эндосомы, поддерживая взаимодействие с мишенью. Однако антитела к VISTA с нарушенным связыванием VISTA при кислом значении pH, особенно антитела, которые характеризуются высокой скорость диссоциации при кислом значении pH, могут диссоциировать от VISTA во время рециркуляции и захватываться или разрушаться внутри клеток, что приводит к слабому взаимодействию с мишенью и постоянному потреблению циркулирующих антител. В отличие от этого, антитела, которые связываются и остаются связанными с VISTA при кислом значении pH, могут поддерживать более высокие уровни взаимодействия с мишенью, особенно в кислой микросреде, такой как опухоли, и характеризуются более длительным средним временем удержания *in vivo*.

Пример 7: Превосходство антител к VISTA, не характеризующихся связыванием при физиологическом значении pH

Авторы настоящего изобретения показали, что VISTA представляет собой иммунорецептор, избирательный к кислому значению pH, что демонстрирует важность и применимость нацеливания на VISTA антител, которые эффективно связываются при кислом

значении pH. Кроме того, антитела, которые не связываются или связываются в незначительной степени с VISTA при физиологических значениях pH, являются предпочтительными по нескольким причинам. Во-первых, в связи с относительно значительной экспрессией VISTA на циркулирующих миеломоноцитах, особенно моноцитах инейтрофилах, антитела, которые связывают VISTA при физиологических значениях pH, подвержены высоким уровням мишень-опосредованного распределения лекарственных средств (TMDD) в крови. Этот эффект усугубляется способностью VISTA к рециклизации через внутриклеточные эндосомы, что приводит к интернализации и деградации антител к VISTA. Этот вторичный эффект особенно проблематичен для антител, у которых нарушено связывание при кислом значении pH, что можно наблюдать для антител, которые связываются с богатой гистидином лигандной поверхностью VISTA. Оба эффекта будут приводить к снижению количества антител к VISTA в кровотоке, при этом снижается количество антител, достигающих опухоли, и, следовательно, предполагаемая биологическая активность антитела. Во-вторых, антитела, которые связывают VISTA при физиологическом значении pH и характеризуются эффекторными функциями, такими как индукция антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) или доставка иммуномодулирующей полезной нагрузки, будут подвергать циркулирующие миеломоноциты воздействию этих эффекторных функций, что может привести к нежелательным эффектам, таким как деплеция или активация циркулирующих нейтрофилов. Таким образом, авторы настоящего изобретения обнаружили, что антитела, связывающиеся с huVISTA при кислом значении pH, но незначительно при физиологическом значении pH, характеризуются двойным преимуществом: (1) более эффективное воздействие на соответствующие участки, такие как опухоли, и (2) сниженные виды токсичности в случае антител с эффекторными функциями. такие как ADCC, ADCP или доставка иммуномодулирующей полезной нагрузки. Кроме того, поскольку VISTA сам по себе является избирательным в отношении кислого значения pH иммунорецептором, блокада поверхности раздела лиганда VISTA при физиологическом значении pH, вероятно, не является необходимой для модуляции активности рецептор-лиганд VISTA. Следовательно, антитела, которые связываются с huVISTA при кислом значении pH, но незначительно при физиологическом значении pH, получали, как описано ниже.

Пример 8: Выделение антител к VISTA, связывающихся предпочтительно с VISTA человека при кислом значении pH по сравнению с физиологическим значением pH

В этом примере описано получение антител, которые предпочтительно связываются с VISTA человека при низком (кислом) значении pH по сравнению с нейтральным или физиологическим значением pH.

Библиотеку антигенсвязывающих фрагментов антител к VISTA конструировали и подвергали скринингу следующим образом. Библиотеки антител создавали с использованием генетического материала, выделенного от мышей HuMAT, иммунизированных полноразмерным VISTA человека (hVISTA). Эти антитела форматировали в виде scFv и отбирали в отношении связывания полноразмерного hVISTA при низком значении pH (pH 6,0) посредством дисплея mRNA (Xu L et al. (2002) *Chemistry & Biology* 9: 933; Roberts RW and JW Szostak (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:12297; Kurz et al. (2000) *Nucleic Acids Res.* 28(18):E83). Результат отбора анализировали посредством секвенирования следующего поколения (NGS), и члены библиотеки, которые продемонстрировали обогащение связыванием VISTA при низком значении pH, идентифицировали, переформатировали в виде IgG 1.3 (константная область IgG1 без эффектора, состоящая из Fc IgG1, содержащего аминокислотные мутации L234A, L235E и G237A) и подвергали скринингу в отношении связывания с VISTA посредством SPR.

Анализ поверхностного плазмонного резонанса (SPR) выполняли для измерения скоростей ассоциации (определяемых в виде k_a или k_{on}, 1/Мс единиц), скоростей диссоциации (определяемых в виде k_d или k_{off}, c^{-1} единиц) и констант аффинности (определяемых в виде K_D, М единиц) в отношении АТ к VISTA при кислых и физиологических значениях pH с использованием прибора Biacore® T200 (GE Healthcare). Белок А (Fisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка А составляла 6000 RU на проточную кювету. Эксперименты SPR проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4 и 6,0. Антитела разбавляли до 20 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 50 секунд. Серию концентраций 50-0,2 нМ моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) готовили в рабочих буферах с pH 7,4 и 6,0 и вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка А между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и k_d (k_{off}) получали из референтной проточной

кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0. Для каждого антитела VISTA рассчитывали отношение k_{off} при pH 6 / k_{off} при pH 7,4 для идентификации антител, характеризующихся медленной скоростью диссоциации при кислом значении pH и быстрой скоростью диссоциации при физиологическом значении pH.

Шесть антител, переформатированных в виде антител IgG1.3, продемонстрировали почти эквивалентную аффинность как при pH 6, так и при pH 7,4. В частности, два антитела имели более низкую скорость диссоциации при pH 6,0, чем при pH 7,4 (т.е. более быстрое значение k_{off} при pH 7,4, чем при pH 6,0). Вариабельные области этих двух антител huVISTA обозначаются в виде P1-061015 и P1-061029, а антитела, содержащие эти вариабельные области и отформатированные в виде антител IgG1.3, обозначаются в виде P1-061015.IgG1.3 и P1-061029.IgG1.3 соответственно. Коэффициенты k_{off} для P1-061015.IgG1.3 и P1-061029.IgG1.3 представлены в Табл. 1.

Таблица 1: k_{off} некоторых антител при pH 6,0 и pH 7,0

Название антитела	k_{off} при pH 6 (c^{-1})	k_{off} при pH 7 (c^{-1})	k_{off} при pH 6/pH 7
P1-061015.IgG1.3	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-3}$	0,6
P1-061029.IgG1.3	$4,8 \times 10^{-3}$	$9,1 \times 10^{-3}$	0,5

Последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой и легкой цепей P1-061015 и P1-061029 представлены в Табл. 2 ниже, а также показаны в Таблице последовательностей после раздела «Примеры» настоящего раскрытия.

Таблица 2: Аминокислотные последовательности антител к huVISTA, связывающихся с huVISTA предпочтительно при pH 6,0, а не при pH 7,4

ID P1	Ген VH	CDR1 VH	CDR2 VH	CDR3 VH
P1-061015.IgG1.3	3-33	GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 95, остатки 26-35)	IIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 95, остатки 50-66)	DSGFYSSYYFDY (SEQ ID NO: 95, остатки 99-110)
P1-061029.IgG1.3	3-09	GFTLDDYAMH (SEQ ID NO: 67, остатки 26-35)	GINWNSANIGYADSVKG (SEQ ID NO: 67, остатки 50-66)	VPGYSGGWIDAFDV (SEQ ID NO: 67, остатки 99-112)
	Ген VL	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL
P1-061015.IgG1.3	L6	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 96, остатки 24-35)	DASNRAT (SEQ ID NO: 96, остатки 51-57)	QQYNSYPYT (SEQ ID NO: 96, остатки 90-98)
P1-061029.IgG1.3	A27	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 68, остатки 24-35)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68, остатки 51-57)	QQYGSSPFT (SEQ ID NO: 68, остатки 90-98)

Пример 9: Дополнительное конструирование АТ к VISTA P1-061015 и P1-061029 для разработки избирательных в отношении кислых значений pH антител

В этом примере описано дополнительное конструирование вариабельных областей P1-061015 и P1-061029, идентифицированных в Примере 2, для получения вариабельных областей антитела к huVISTA, которые характеризуются более высоким отношением k_{off} между связыванием при pH 6,0 по сравнению с pH 7,4.

Две библиотеки создавали путем введения специфических мутаций в VH CDR P1-061015 и P1-061029 соответственно. Библиотеки допускали только аминокислотные замены, которые с наибольшей вероятностью улучшали связывание при низком значении pH, т.е. аспартат, глутамат и гистидин. Библиотека также допускала одиночные и двойные аминокислотные замены в каждой CDR и рекомбинации между CDR (максимум 6 аминокислотных замен на цепь). На Фиг. 7A показаны мутации, которые вводили в аминокислотные последовательности CDR3 тяжелой цепи P1-061029 для образования библиотеки P1-061029. На фигуре показано, что определенные последовательности исключали для избежания введения обязательств (например, DG).

Библиотеки ’029 и ‘015 подвергали скринингу посредством нескольких циклов связывания с полноразмерным hVISTA при pH 6,0 с помощью дисплея поверхности дрожжей. Дополнительные раунды отбора проводились путем переключения между положительным (при pH 6,0 связыванием с huVISTA) и отрицательным (при pH 7,4 связыванием с huVISTA) (показан на фиг. 7B) отборами, при этом членов библиотеки, которые не связывались с VISTA при pH 7,4, собирали в раунды отрицательного отбора. Результат отбора анализировали посредством NGS. Членов библиотеки ’029, которые связались с huVISTA при pH 6,0 после раунда 9 отбора, анализировали в отношении связывания с VISTA человека при pH 6,0 и pH 7,4 посредством проточной цитометрии. На Фиг. 7C показаны типичные графики двумерной проточной цитометрии, показывающие пул вариантов после 9 раундов отбора. Связывание VISTA отложено по оси y, а экспрессия вариантного антитела отложена по оси x. Показаны данные связывания при различных концентрациях антител и pH. Результаты показали очень сильное избирательное связывание pH 6 с VISTA человека, особенно при 20 нМ.

Дополнительные клоны производных ‘029 выделяли из библиотеки ‘029 с применением другого способа. Некоторые клоны были такими же, как те, которые идентифицировали посредством первого способа, и выделяли девять дополнительных клонов.

19 клонов, выделенных из библиотеки ‘029, отобранных для дополнительного анализа, переформатировали в виде антител IgG1.3. Аминокислотные различия в CDR тяжелой цепи этих клонов по сравнению с мминокислотными различиями в CDR VH ‘029 показаны в Табл. 5.

Таблица 5: Аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH (разделенные нижним подчеркиванием) антител, полученных из исходного антитела ‘029

НАЗВАНИЕ	CDR1 (полож. 26-35)	CDR2 (полож. 50-66)	CDR3 (полож. 99-110)	SEQ ID NO
P1-061029	GFT**LD**D**Y**AMH	GI**N**WNS**AN**IGYADSVKG	VPGYS**G**GWIDA**F**D**V**	67
P1-068757	----E-E---	------EE---------	----------E-D	71
P1-068759	----E-E---	--D---E---------	----------E-D	87
P1-068761	----E-E---	------EE---------	-----H-----E--	51
P1-068763	----E-----	--D---E---------	-----H-----E--	91
P1-068765	---DE-----	------EE---------	----------E-D	63
P1-068767	----E-----	--D---E---------	----------E-D	55
P1-068769	----E-E---	------DH---------	----------E-D	83
P1-068771	----E-E---	------HE---------	----------E-D	75
P1-068773	----E-----	--D---D---------	----------E-D	59
P1-068775	----E-E---	--D---EE---------	-----H-----E-D	79
P1-069059	----E-----	------DH---------	----------E-D	11
P1-069061	----E-----	-------E---------	----------E-D	15
P1-069063	----E-----	-------E---------	----------D-E	19
P1-069065	----E-E---	------DD---------	----------	23
P1-069067	----------	------EE---------	----------D-E	27
P1-069069	----------	------EE---------	----------D--	31
P1-069071	----E-E---	-------D---------	-----E--------	35
P1-069073	----E-----	--D---D---------	----------E-D	39
P1-069075	----E-----	----D--E---------	-----H-----E--	43
P1-069077	----E-E---	------DE---------	----------	47

Связывание нескольких препаратов каждого из клонов производных ‘029 и исходных антител ‘029, отформатированных в виде антител IgG1.3, с VISTA человека при pH 6,0 и 7,4 измеряли посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Анализ SPR проводили для измерения аффинности связывания k_{off} и K_D для АТ к VISTA при кислых и нейтральных значениях pH с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare). Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 2000 RU на проточную кювету. Эксперименты SPR проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween® 20) при pH 7,4 и 6,0. Антитела

разбавляли до 25 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 60 секунд. Серию концентраций 50-5 нМ моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) готовили в рабочих буферах с pH 7,4 и 6,0 и вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и k_d (k_{off}) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0. Константу аффинности K_D рассчитывали как отношение констант скорости k_{off}/k_{on} для каждого антитела к VISTA.

Максимальный ответ (или величина) связывания VISTA человека определяется как ответ в точке отчета «связывания» за вычетом референтного значения в конце инъекции 50 нМ VISTA для каждого антитела и выражается в единицах ответа (RU). Максимальный ответ связывания VISTA человека (RU) с каждым антителом представлен на Фиг. 7D. На графике нанесен средний ответ связывания (между двумя-четырьмя повторяющимися антителами), а планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение. Результаты показывают, что выбранные клоны производных ‘029 связываются с hVISTA при pH 6,0, но не при pH 7,4 (пустые кружки, обозначающие связывание при pH 7,4, расположены внизу графика, за исключением исходного клона ‘029).

Коэффициенты k_{off} при pH 6,0 для ‘029 и его производных определяли посредством SPR с применением способа, описанного выше, и представлены на Фиг. 7E. Пунктирная линия на фигуре представляет скорость k_{off} ‘029, и клоны слева от пунктирной линии характеризуются более медленной скоростью k_{off} при pH 6,0 по сравнению с исходным антителом ‘029, тогда как клоны справа характеризуются более высокой скоростью k_{off} при pH 6,0 по сравнению с исходным антителом ‘029.

Типичные сенсограммы связывания hVISTA SPR с антителами ‘029, ‘761 и ‘767 при нейтральном и кислом значении pH показаны на Фиг. 7F. Наносят на график сенсограммы 50 нМ и 5 нМ huVISTA с вычетом референтного значения. При нейтральном значении pH сигнал связывания с VISTA <10 RU наблюдали для ‘761 и ‘767, таким образом, чтобы адекватно измерить и сравнить k_{off} и K_D для ‘761 и ‘767 с ‘029, требовался анализ кинетики SPR с использованием концентраций VISTA в мкМ при физиологических значениях pH.

Для этого анализа ‘029, ‘761 и ‘767 переформатировали в виде изотипа hIgG1f и экспрессировали как в виде стандартного формата hIgG1f, так и в афукозилированных

форматах hIgG1f для сравнения с Fc hIgG1.3f. Кинетический анализ SPR проводили для измерения аффинностей связывания k_{off} и K_D для АТ к VISTA при кислом и физиологическом значениях pH с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare). Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 2000 RU на проточную кювету. Эксперименты SPR проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4 и 6,0. Антитела разбавляли до 25 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 45 секунд. Серию концентраций 1600 – 0,78 нМ (pH 7,4) и 100 – 0,78 нМ (pH 6,0) моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) готовили в рабочем буфере и вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и k_d (k_{off}) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0. Константу аффинности K_D рассчитывали как отношение констант скорости k_{off}/k_{on} для каждого антитела к VISTA. Соотношения k_{off} и K_D при pH 7,4/pH 6,0 рассчитывали для сравнения улучшения скорости диссоциации и аффинности при кислом значении pH по сравнению с физиологическим значением pH. В то время как константы скорости связывания при нейтральном значении pH ранее не удавалось определить для ‘761 и ‘767 с использованием 50 нМ hVISTA (Фиг. 7D и 7F), повышение диапазона концентраций VISTA с нейтральным pH до 1,6 М приводило к реакциям связывания (> 10 RU) для этих клонов, которые соответствовали модели связывания 1:1. Кинетические данные для этих избирательных в отношении кислых значений pH антител к VISTA показаны в Табл. 6. Исходный образец ‘029 демонстрирует эквивалентное значение k_{off} при обоих значениях pH, в то время как ‘761 и ‘767 характеризуются более чем 10-кратной избирательностью для pH 6 по сравнению с pH 7,4 в отношении k_{off} и более чем 2000-кратной избирательностью для pH 6 по сравнению с pH 7,4 в K_D. Константы скорости связывания VISTA человека сохраняются для hIgG1.3f, hIgG1f и афукозилированных изотипических вариантов hIgG1f.

Таблица 6: Характеристики связывания антител к VISTA, как определено посредством SPR

Антитело	Изотип	pH 7,4			pH 6,0			Соотношение k_d (7,4/6)	Соотношение K_D (7,4/6)
		k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (М)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (М)		
P1-061029	hIgG1.3f	1,6E+05	6,8E-03	4,2E-08	1,1E+06	7,9E-03	7,2E-09	0,9	5,8
	hIgG1f	1,7E+05	7,4E-03	4,2E-08	1,1E+06	8,0E-03	7,1E-09	0,9	5,9
	афукозилированный hIgG1f	1,7E+05	7,2E-03	4,1E-08	1,1E+06	7,8E-03	6,9E-09	0,9	5,9
P1-068761	hIgG1.3f	3,8E+03	4,2E-02	1,1E-05	3,7E+05	1,6E-03	4,3E-09	26,3	2558,1
	hIgG1f	1,2E+03	4,2E-02	3,5E-05	3,6E+05	1,5E-03	4,2E-09	28,0	8333,3
	афукозилированный hIgG1f	5,1E+03	4,2E-02	8,2E-06	3,7E+05	1,5E-03	4,1E-09	28,0	2000,0
P1-068767	hIgG1.3f	1,9E+03	3,6E-02	1,9E-05	3,3E+05	2,6E-03	7,8E-09	13,8	2435,9
	hIgG1f	1,5E+03	3,2E-02	2,2E-05	3,2E+05	2,6E-03	8,0E-09	12,3	2750,0
	афукозилированный hIgG1f	1,3E+03	3,3E-02	2,4E-05	3,3E+05	2,6E-03	7,9E-09	12,7	3038,0
α-VISTA, чувствительный к кислому значению pH	hIgG1.3f	2,2E+05	7,8E-04	3,6E-09	2,8E+06	9,0E-02	3,2E-08	0,01	0,1

Кинетику связывания P1-061029 («‘029»), P1-068761 («‘761») и P1-068767 («‘767») (в виде антител IgG1.3) с VISTA человека измеряли при значениях pH от 7,4 до pH 6,0, т.е. при pH 6,9 и pH 6,45 с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare). Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 2000 RU на проточную кювету. Анализ

проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4, 6,9, 6,45 и 6,0. Антитела разбавляли до 25 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 45 секунд. Серию концентраций 100 – 0,78 нМ моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) готовили в рабочих буферах с pH 7,4, 6,9, 6,45 и вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и k_d (k_{off}) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0. Константу аффинности K_D рассчитывали как отношение констант скорости k_{off}/k_{on} для каждого антитела к VISTA. Соотношения k_{off} и K_D при каждом значении pH по сравнению с pH 6,0 рассчитывали для оценки того, как изменяются k_{off} и K_D VISTA по мере того, как pH буфера смещается к физиологическому, и показаны в Табл. 7. Исходное ‘029 характеризовалось постоянным значением k_{off} при каждом тестируемом значении pH, в то время как производные ‘761 и ‘767 характеризовалось по меньшей мере в 10 раз более быстрым значением k_{off} VISTA и в 100 раз более слабым значением K_D VISTA при pH 6,9 по сравнению с pH 6,0. По мере того, как pH буфера изменяется от кислого к физиологическому значению, как значение k_{off}, так и значение K_D VISTA ослабевают для ‘761 и ‘767. Данные для ‘761 и ‘767 при физиологическом значении pH для сравнения взяты из Табл. 7 и отмечены звездочкой (*).

Таблица 7: Кинетические характеристики связывания антител ‘029, ‘761 и ‘767 при различных значениях pH

Антитело	**pH**	**k_a (1/Мс)**	**k_d (1/с)**	**K_D (M)**	**Соотношение k_{off} при pH 6,0**	**Соотношение K_D при pH 6,0**
P1-061029 (исходное соединение)	6,0	2,9E+06	5,7E-03	2,0E-09	1,0	1,0
	6,45	7,4E+05	4,0E-03	5,3E-09	0,7	2,7
	6,9	4,1E+05	5,7E-03	1,4E-08	1,0	7,1
	7,4	2,5E+05	6,4E-03	2,6E-08	1,1	13,2
P1-068761	6,0	6,0E+05	6,6E-04	1,1E-09	1,0	1,0
	6,45	1,1E+05	2,1E-03	2,0E-08	3,2	18,4
	6,9	4,8E+04	8,9E-03	1,9E-07	13,4	170
	7,4 *	3,8E+03	4,2E-02	1,1E-05	~ 63,6	~10000
P1-068768	6,0	5,6E+05	1,9E-03	3,4E-09	1,0	1,0
	6,45	1,3E+05	4,8E-03	3,8E-08	2,5	11,0
	6,9	7,4E+04	2,9E-02	4,0E-07	15,3	115,1
	7,4 *	1,9E+03	3,6E-02	1,9E-05	~ 19,0	~5000

Данные в Табл. 7 показывают, что аффинность связывания ‘761 и ‘767 с hVISTA при pH 6,45, по сравнению с pH 6,0 по меньшей мере в 10 раз меньше; аффинность связывания ‘761 и ‘767 с hVISTA при pH 6,9 по сравнению с pH 6,0 по меньшей мере в 100 раз меньше; и аффинность связывания ‘761 и ‘767 с hVISTA при pH 7,4 по сравнению с pH 6,0 по меньшей мере в 1000 меньше.

Библиотека ‘015 также характеризовалась незначительным предпочтением избирательного в отношении pH 6 связывания с VISTA. Аминокислотные различия клонов производных по сравнению с CDR VH ‘015 показаны в Табл. 8. Связывание нескольких препаратов каждого из дочерних клонов ‘015 и исходного ‘015 (все в виде антител IgG1.3) с VISTA человека при pH 6,0 и 7,4 измеряли с помощью SPR с использованием идентичного способа, описанного для анализа ‘029, представленного выше и показано в Табл. 8.

Таблица 8: Аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH (разделенные нижним подчеркиванием) антител, полученных из «исходного антитела 015»

НАЗВАНИЕ	CDR1 (полож. 26-35)	CDR2 (полож. 50-66)	CDR3 (полож. 99-110)	SEQ ID NO
P1-061015	GFTFS**S**YA**M**H_IIW**Y**DGS**NKYY**ADSVKG_DSGFY**SS**YYFDY			95
P1-068736	-----E----_-D-------D-------_-----D-----D			107
P1-068738	-----E--H-_---D----H--------_-----ED-----			131
P1-068740	-----D----_-------D-D-------_-----D-----D			115
P1-068742	-----D----_-------D-D-------_-----ED-----			119
P1-068744	-----E----_H---------E------_-----E-----E			103
P1-068746	----------_--------HH-------_-----D------			123
P1-068748	-----HH---_--------DD-------_-----D------			99
P1-068750	-----D-D--_E--D-----------_-EE---------			127
P1-068752	----------_E--------D-------_-----D-----E			111
P1-068754	-----D-D--_E--D-----------_----H-D-----			135

Обобщенная информация о кинетике связывания ‘029 и ’015 и клонов их производных с huVISTA при pH 6,0 и 7,4, определенная с помощью SPR, показана в Табл. 9 и 10.

Таблица 9: Обобщенная информация о кинетике huVISTA и последовательности CDR VH клона ‘029 и его производных

ID	Средн. 7,4 k_a (1/Мс)	Средн. 7,4 k_d (1/с)	Средн. 7,4 K_D (М)	Средн. 6,0 k_a (1/Мс)	Средн. 6,0 k_d (1/с)	Средн. 6,0 K_D (М)	CDR 1 VH (полож. 26-35)	CDR 2 VH (полож. 50-66)	CDR 3 VH (полож. 99-110)	SEQ ID NO
P1-069077	6,0E+04	1,9E-03	3,1E-08	6,3E+05	1,2E-04	1,9E-10	....E.E...	......DE.....	.....	47
P1-069065	5,9E+04	2,3E-03	3,9E-08	5,7E+05	2,2E-04	3,8E-10	....E.E...	......DD.....	.....	23
P1-069075	1,3E+05	2,3E-03	1,8E-08	1,3E+06	2,9E-04	2,2E-10	....E.....	....D..E.....	.....H.....E..	43
P1-069071	4,3E+04	4,0E-03	9,3E-08	7,0E+05	5,1E-04	7,3E-10	....E.E...	.......D.....	.....E.....	35
P1-069061	Слабое, быстрый k_d			4,3E+05	1,1E-03	2,5E-09	....E.....	.......E.....	.....E.D	15
P1-069069	9,0E+04	7,5E-03	8,4E-08	1,4E+06	1,2E-03	8,6E-10	.....	......EE.....	.....D..	31
P1-068761	Слабое, быстрый k_d			3,8E+05	1,4E-03	3,8E-09	....E.E...	......EE.....	.....H.....E..	51
P1-069059	Слабое, быстрый k_d			3,4E+05	1,6E-03	4,8E-09	....E.....	......DH.....	.....E.D	11
P1-068767	Слабое, быстрый k_d			3,4E+05	2,6E-03	7,6E-09	....E.....	..D...E.....	.....E.D	55
P1-068773	Слабое, быстрый k_d			3,0E+05	2,9E-03	9,4E-09	....E.....	..D...D.....	.....E.D	59
P1-069063	1,2E+05	2,7E-02	2,3E-07	1,9E+06	4,4E-03	2,4E-09	....E.....	.......E.....	.....D.E	19
P1-069067	1,0E+05	2,7E-02	2,9E-07	1,7E+06	4,5E-03	2,7E-09	.....	......EE.....	.....D.E	27
P1-069073	Слабое, быстрый k_d			6,1E+05	5,8E-03	9,4E-09	....E.E...	.......E.....	.....E..	39
P1-061029	2,9E+05	5,6E-03	1,9E-08	1,6E+06	5,8E-03	3,6E-09	GFTLDDYAMH	GINWNSANIGYADSVKG	VPGYSGGWIDAFDV	67
P1-068765	Связывание отсутствует			3,7E+05	7,0E-03	1,9E-08	...DE.....	......EE.....	.....E.D	63
P1-068757	Связывание отсутствует			8,9E+05	1,7E-02	1,9E-08	....E.E...	......EE.....	.....E.D	71
P1-068771	Связывание отсутствует			7,6E+05	1,8E-02	2,5E-08	....E.E...	......HE.....	.....E.D	75
P1-068769	Связывание отсутствует			8,1E+05	4,0E-02	5,5E-08	....E.E...	......DH.....	.....E.D	83
P1-068775	Связывание отсутствует			1,8E+06	4,7E-02	2,3E-08	....E.E...	..D...EE.....	.....H.....E.D	79
P1-068759	Связывание отсутствует			1,3E+06	8,0E-02	6,0E-08	....E.E...	..D...E.....	.....E.D	87

Таблица 10: Обобщенная информация о кинетике huVISTA и последовательности CDR VH клона ‘015 и его производных

Клон	Средн. 7,4 ka (1/Мс)	Средн. 7,4 kd (1/с)	Средн. 7,4 KD (М)	Средн. 6,0 ka (1/Мс)	Средн. 6,0 kd (1/с)	Средн. 6,0 KD (М)	Последовательность HCDR (полож. 26-35) (полож. 50-66) (полож. 99-110)	SEQ ID NO
P1-061015	2,3E+05	2,0E-03	8,8E-09	1,8E+06	9,5E-04	5,4E-10	GFTFSSYAMH_IIWYDGSNKYYADSVKG_DSGFYSSYYFDY	95
P1-068748	Связывание отсутствует			1,4E+06	1,5E-03	1,0E-09	.....HH..._........DD....._.....D.....	99
P1-068744				1,3E+06	1,8E-03	1,3E-09	.....E...._H.........E....._.....E.....E	103
P1-068736				8,4E+06	9,5E-03	1,1E-09	.....E...._.D.......D....._.....D.....D	107
P1-068752				6,1E+06	3,4E-02	5,6E-09	..........._E........D....._.....D.....E	111
P1-068740				Слишком быстрый	4,7E-02	н.о.	.....D...._.......D.D....._.....D.....D	115
P1-068742				Слишком быстрый	>1E-02	н.о.	.....D...._.......D.D....._.....ED.....	119
P1-068746				Слишком быстрый	>1E-02	н.о.	..........._........HH....._.....D.....	123
P1-068750				Слабое			.....D.D.._E..D.............._.EE.....	127

Таким образом, идентифицировали несколько клонов производных ‘029, которые либо сохраняли, либо улучшали значение k_{off} в отношении VISTA-ECD при pH 6,0 по сравнению со значением исходного клона ‘029, а также характеризовались более слабыми значениями k_{off} или потерей связывания с VISTA при физиологическом значении pH. Производные ‘015 характеризовались избирательным связыванием с VISTA-ECD при кислом значении pH, при этом связывание с VISTA отсутствовало при нейтральном значении pH, но применение всех проанализированных производных ‘015 приводили к более быстрому k_{off} при pH 6,0 по сравнению с исходным ‘015.

Пример 10: Дополнительная разработка тяжелых цепей производных P1-061015 P1-068744 и P1-068748

Для дополнительного тестирования избирательности в отношении pH производных ‘015 P1-068744 и P1-068748, определенные аминокислоты в CDR тяжелой цепи каждого из антител ‘744 и ‘748 избирательно обращают к аминокислотному остатку исходного P1-061015. В приведенных ниже таблицах представлена подробная информация для производных каждого из ‘744 и ‘748 и то, как их CDR отличаются от CDR их исходных антител.

Тяжелая цепь P1-068744 аналогична тяжелой цепи исходного антитела P1-061015 (сравн. SEQ ID No: 95 и 103), как показано в Табл. 11 ниже, в том, что P1-068744 содержит несколько основных остатков в определенных положениях в CDR тяжелой цепи. Они представляют собой остаток E в положении 31 в CDR1, остаток H в положении 50 в CDR2, остаток E в положении 60 CDR2 (реверсия этого изменения называется в данном документе E59Y – см. таблицу ниже), остаток E в положении 104 в CDR3 (реверсия этого изменения называется в данном документе E100S – см. таблицу ниже) и остаток E в положении 110 CDR3 (конечное положение CDR3) (реверсия этого изменения называется в данном документе E102Y).

Тяжелая цепь P1-068748 аналогична тяжелой цепи антитела P1-061015, как показано в Таблице 12 ниже (и сравн. SEQ ID No. 95 и 99), в том, что она также содержит несколько основных остатков в CDR тяжелой цепи. В частности, остатки H в положениях 31 и 32 CDR1, остатки D в положениях 58 и 59 CDR2 (однако называемые в данном документе ревертанты D57K и D58Y) и остаток D в положении 104 CDR3 (ревертанты с этим изменением называются в данном документе D100S).

Таблица 11: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи производных P1-068744 по сравнению с аминокислотными последовательностями тяжелой цепи P1-061015 и P1-068744 (два верхних ряда). Последовательности CDR HC подчеркнуты.

P1-061015_HC
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
P1-068744: '015 HC: S31E_I50H_
.....E.....H.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: E31S
.....H.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: H50I
.....E.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: E59Y
.....E.....H.....E.....E.....
VH P1-068744: E100S
.....E.....H.....E.....E.....
VH P1-068744: E102Y
.....E.....H.....E.....E.....
VH P1-068744: E31S H50I
.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: H50I E59Y
.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: E59Y E100S
.....E.....H.....E.....
VH P1-068744: E100S E102Y
.....E.....H.....E.....
VH P1-068744: E31S E102Y
.....H.....E.....E.....
VH P1-068744: E31S E59Y
.....H.....E.....E.....
VH P1-068744: E31S E100S
.....H.....E.....E.....
VH P1-068744: H50I E100S
.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: H50I E102Y
.....E.....E.....E.....
VH P1-068744: E59Y E102Y
.....E.....H.....E.....

Таблица 12: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи производных P1-068748 по сравнению с аминокислотными последовательностями тяжелой цепи P1-061015 и P1-068748 (два верхних ряда). Последовательности CDR HC подчеркнуты.

P1-061015_HC
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
P1-068748: '015 HC: S31HY32H_K
.....HH.....DD.....D.....
VH P1-068748: H31S
.....H.....DD.....D.....
VH P1-068748: H32Y
.....H.....DD.....D.....
VH P1-068748: D57K
.....HH.....D.....D.....
VH P1-068748: D58Y
.....HH.....D.....D.....
VH P1-068748: D100S
.....HH.....DD.....
VH P1-068748: H31S H32Y
.....DD.....D.....
VH P1-068748: H32Y D57K
.....H.....D.....D.....
VH P1-068748: D57K D58Y
.....HH.....D.....
VH P1-068748: D58Y D100S
.....HH.....D.....
VH P1-068748: H31S D57K
.....H.....D.....D.....
VH P1-068748: H31S D58Y
.....H.....D.....D.....
VH P1-068748: H31S D100S
.....H.....DD.....
VH P1-068748: H32Y D58Y
.....H.....D.....D.....
VH P1-068748: H32Y D100S
.....H.....DD.....
VH P1-068748: D57K D100S
.....HH.....D.....

Полученные ревертантные антитела можно тестировать различными способами. Кинетику связывания, например, измеряют с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare) в соответствии со следующим протоколом. Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 2000 RU на проточную кювету. Анализ проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4, 6,7 и 6,0. Антитела разбавляли до 25 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 40 секунд. Серию концентраций 100 – 10 нМ моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) готовили в рабочих буферах с pH 7,4, 6,7 и 6,0 и вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и kd (k_{off}) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0.

Константу аффинности K_D рассчитывали как отношение констант скорости k_{off}/k_{on} для каждого антитела к VISTA. %Rmax рассчитывается для сравнения того, как pH влияет на связывающую способность антитела к VISTA, и представляет собой измеренный максимальный ответ связывания VISTA по сравнению с ожидаемым максимальным ответом связывания с VISTA. %Rmax определяется как соотношение ответа контрольной точки «связывания» за вычетом референтного значения в конце инъекции 100 нМ VISTA для каждого антитела (Rmax) по сравнению с ожидаемым ответом связывания с VISTA (Rexp). Rexp рассчитывается как Rexp = [(молекулярная масса VISTA-ECD/молекулярная масса мАТ) × (ответ в контрольной точке «захвата» мАТ (RU)] × 2 сайта связывания на мАТ.

Пример 11: pH-зависимое связывание клонов антител к VISTA с VISTA человека

Можно измерить pH-зависимое связывание клонов антител с клетками Raji, сконструированными для эктопической экспрессии полноразмерного VISTA человека (SEQ ID NO: 1 с заменой D187E). Связывание можно измерить, например, при значениях pH от 6,0 до 8,1, таких как pH 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,6, 7,0, 7,2, 7,4, 8,0 и/или 8,1.

Например, pH-зависимое связывание клонов ‘761 и ‘767 с клетками Raji, сконструированными для эктопической экспрессии полноразмерного VISTA человека (SEQ ID NO: 1 с заменой D187E) измеряли ранее. Для этого эксперимента ‘761 и ‘767 форматировали в виде антител IgG1.3 и связывание измеряли с применением вторичного антитела к IgG человека (Jackson Immunoresearch, № по каталогу 109-065-098). Результаты, представленные на Фиг. 8A-8B, показывают, что клоны ‘761 (Фиг. 8A) и ‘767 (Фиг. 8B) слабо связываются при pH 7,2 и 8,1, но боле эффективно при кислых значениях pH, особенно при pH 6,0, 6,1, 6,2 и 6,4. MFI связывания отложены по оси y, а концентрации первичных антител отложены по оси x в логарифмической шкале. Также показаны нелинейные регрессии.

На Фиг. 8C показаны данные эксперимента, описанного на Фиг. 8A-B, измеряющие P1-068767 (кружки) и неспецифическое контрольное антитело соответствующего изотипа (треугольники), связывающееся с клетками Raji, экспрессирующими VISTA человека, в концентрации 3125 нг/мл при различных значениях pH. Значение «pH50», т.е. значение pH, при котором теряется 50% связывания P1-068767, составляет примерно 6,6. MFI связывания отложены по оси y, а значение pH буфера отложено по оси x. Также показаны нелинейные регрессии.

На Фиг. 8D показана MFI связывания соответствующего изотипу неспецифического контрольного антитела (закрашенные и незакрашенные кружки для pH 7,0 и 6,0 соответственно), мАТ к VISTA 2 («контроль», см. Фиг. 6C, закрашенные и незакрашенные квадраты при pH 7,0 и 6,0 соответственно), P1-068761 (закрашенные и незакрашенные треугольники для pH 7,0 и 6,0 соответственно) и P1-068767 (закрашенные и незакрашенные перевернутые треугольники для pH 7,0 и 6,0 соответственно) с моноцитами человека. Связывание обнаруживали, как описано на Фиг. 8A-B. Неизбирательное в отношении pH контрольное антитело к VISTA (мАТ 2) связывало моноциты при обоих значениях pH. Оба сконструированных избирательных в отношени кислых значений pH антитела эффективно связывали моноциты при pH 6,0, но связывали не более эффективно, чем неспецифический не соответствующий изотипу контроль при pH 7,0. Таким образом, клоны ‘761 и ‘767 характеризуются слабым связыванием или отсутствием связывания с VISTA при нейтральном значении pH и вместо этого избирательно связываются с VISTA на клетках при кислом значении pH.

На Фиг. 8E показано сопоставимое блокирование связывания рекомбинантного мультимера VISTA с активированными CD4+ Т-клетками человека при pH 6,0 посредством ‘029 (квадраты), ‘761 (треугольники) и ‘767 (перевернутые треугольники), в то время как

неспецифическое в отношении VISTA контрольное антитело (кружки) не блокировало связывание VISTA. Этот анализ блокирования выполняли, как описано в Примере 4. Эти данные показывают, что сконструированные избирательные в отношении кислых значений pH антитела к VISTA по-прежнему способны блокировать связывание рецептора VISTA с лигандом при кислом значении pH.

Специфический в отношении NK-клеток лизис клеток-мишеней (тех же клеток Raji, экспрессирующих VISTA человека, описанный на Фиг. 8A-B) посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) при физиологическом значении pH измеряли для антител P1-061029.IgG1f, P1-068761.IgG1f, P1-068767.IgG1f, неспецифического в отношении VISTA антитела и неспецифического в отношении VISTA антитела отрицательного контроля, все из них экспрессируются в виде афукозилированных антител IgG1. NK-клетки обогащали из PBMC посредством отрицательного отбора гранул (StemCell Technologies, № по каталогу 19055) и культивировали в течение ночи в среде Myelocult™ (StemCell Technologies, № по каталогу 05150), дополненной 1 мкМ гидрокортизона (StemCell Technologies, № по каталогу 07904) и 500 ЕД/мл рекомбинантного IL-2 человека (Peprotech, № по каталогу 200-02). В день анализа клетки Raji эктопически экспрессировали VISTA человека (описано на Фиг.1 специфический лизис интерполировали из сигнала флуоресценции супернатанта (планшет-ридер EnVision™). Сигнал спонтанного лизиса получали при кокультивировании без антител, а максимальный сигнал лизиса определяли при лизисе клеток-мишеней с помощью лизирующего буфера Delfia® (PerkinElmer, № по каталогу 4005-0010). Антителоспецифический лизис рассчитывали в виде процента наблюдаемого лизиса, разделенного на (сигнал максимального лизиса минус сигнал спонтанного лизиса).

Результаты, представленные на Фиг. 8F, показывают сниженную эффективность P1-068761.IgG1f и P1-068767.IgG1f по сравнению с P1-061029 и положительным контролем в опосредовании антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) при физиологическом значении pH.

Пример 12: Аффинность в отношении VISTA яванского макака и фармакокинетика антител к VISTA у яванских макаков

Фармакокинетику антител к VISTA в данном документе можно определить, например, у яванских макаков, как описано в этом примере.

Например, яванским макакам, ранее не получавшим антитела человека, внутривенно вводили однократную дозу 5 мкг либо антитела к VISTA, связывание которого сопоставимо

при кислом и нейтральном значении pH («контроль»; мАТ2), либо антитела к VISTA с нарушенным связыванием при кислом значении pH («чувствительные к кислому значению pH», мАТ3), либо селективного к кислому значению pH антитела ‘767 для определения PK этих антител у яванского макака. Концентрация каждого антитела в сыворотке крови после инъекции показана на Фиг. 9. Среднее время удержания для P1-068767.IgG1.3 и контрольного антитела к составляло 717 и 22 часа соответственно, что указывает на то, что избирательность при кислом значении pH значительно снижала опосредованное мишенью распределение лекарственного средства в виде антитела VISTA (TMDD). Хотя контрольное антитело (мАТ 2) и антитело, чувствительное к кислому значению pH (мАТ 3), сопоставимо связывают VISTA при физиологическом значении pH, среднее время удержания чувствительного к кислому значению pH антитела составляет 7,6 часов, что демонстрирует важность рециркуляции связывания антитела к VISTA при кислом значении pH, как описано в Примерах 6 и 7. Результаты показывают, что избирательные в отношении кислых значений pH антитела характеризуются превосходящей PK и, таким образом, легче достигают целевого взаимодействия с опухолями или другими микроокружениями.

Перекрестная реактивность в отношении VISTA явянского макака для избирательных в отношении кислых значений pH и контрольных антител к VISTA в кислой среде может быть оценена при кислом и нейтральном значении pH. Измерения аффинности связывания для АТ к VISTA можно проводить с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare), как описано в данном документе. Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 2000 RU на проточную кювету. Анализ проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4 и 6,0. Антитела (отформатированные в виде антител IgG1.3) разбавляли до 25 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 45 секунд. Серию концентраций 1600 – 0,78 нМ (pH 7,4) и 100 – 0,78 нМ (pH 6,0) моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) VISTA-ECD яванского макака (AFKVATLYSL YVCPEGQNVT LTCRVFGPVD KGHDVTFYKT WYRSSRGEVQ TCSERRPIRN LTFQDLHLHH GGHQAANTSH DLAQRHGLES ASDHHGNFSI TMRNLTLLDS GLYCCLVVEIRHHHSEHRVH GAMELQVQTG KDAPSSCVAY PSSSQESENI TAHHHHHHH; (SEQ ID NO: 326) готовили в рабочем буфере и

вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и k_d (k_{off}) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0. Константу аффинности K_D рассчитывали как отношение констант скорости k_{off}/k_{on} для каждого антитела к VISTA. Соотношения k_{off} и K_D при pH 7,4/pH 6,0 рассчитывали для сравнения различий скорости диссоциации и аффинности при кислом значении pH по сравнению с нейтральным значением pH.

Для тестирования фармакокинетики яванским макакам, ранее не получавшим антитела человека, внутривенно вводили однократную дозу 5 мкг либо мАТ2 к VISTA («контроль»), мАТ3 к VISTA («чувствительное к кислому значению pH»), либо тестируемого антитела. Определяли концентрацию каждого антитела в сыворотке крови после инъекции. Среднее время удержания тестируемого антитела и контрольного антитела к VISTA можно определить, как показано, например, на Фиг. 9.

Пример 13: pH-селективная специфичность связывания с белками с высоким значением pI

Специфичность связывания клонов антител с VISTA и с другими белками с высоким значением pI можно оценить посредством SPR при нейтральных и кислых значениях pH с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare) в соответствии со следующим протоколом. Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM3 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 800 RU на проточную кювету. Эксперименты SPR проводили при 25°C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4 и 6,0. Антитела (например, отформатированные в виде антител IgG1.3) разбавляли до 50 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 60 секунд. Серию концентраций 100 – 10 нМ моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325), авидина (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21128), цитохрома C (Sigma, № по каталогу C2867), BSA (Calbiochem, № по каталогу 126593) и моновалентного контрольного антигена («Ag») готовили в рабочих буферах с pH 7,4

и 6,0 и вводили поверх захваченных антител со скоростью 50 мкл/мин. для оценки специфичности связывания. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, могли использовать для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Референтную проточную кювету и сенсограммы 0 нМ с вычитанием холостой пробы можно проверить с использованием Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0.

Результаты такого эксперимента, проведенного в отношении P1-061029 и двух антителах его производных P1-068761 и P1-068767, показаны в Табл. 13.

Таблица 13: Связывание клонов VISTA с белками, характеризующимися высоким значением pI

Образец	Изоэлектр. точка (pI)	‘029		‘761		‘767		Антитело к Ag		PBS (без Ab)	
		pH 6	pH 7,4	pH 6	pH 7,4	pH 6	pH 7,4	pH 6	pH 7,4	pH 6	pH 7,4
huVISTA -His	6,9										
Авидин	10										
Цито-хром C	10,7										
BSA	4,7										
Ag-His	6,5										

В Табл. 13 специфическое связывание, определяемое в виде ответов >10 при связывании с применением SPR в конце инъекции образца, обозначено серыми заштрихованными прямоугольниками. «Антитело к Ag» представляет собой связывающееся контрольное АТ к VISTA. Клон ‘029 был специфичен для VISTA при кислом и нейтральном значении pH. Клоны ‘761 и ‘767, являющиеся производными ‘029, были специфичны в отношении VISTA при кислом значении pH, в то время как контрольное антитело также сохраняло антигенную специфичность. Неспецифического связывания («NSB») белков с контрольной pI с референтной поверхностью белка A в этом анализе не наблюдали. Таким образом, заряженные аминокислоты, введенные в CDR VH ‘761 и ‘767, не вызывают электростатического связывания этих антител с другими белками с высоким значением pI, такими как авидин и цитохром C, или с белками с низким значением pI, такими как BSA.

Пример 14: Ингибирование активации Т-клеток

В этом примере описывается анализ, который можно проводить для определения способности антител блокировать активации Т-клеток Jurkat посредством ингибирования hVISTA.

Используют такой же анализ, как описано в Примере 5. Вкратце, клетки Jurkat (линия Т-клеток человека), экспрессирующие репортер люциферазы NFkB, кокультивировали при различных значениях pH с клетками 293T, экспрессирующими VISTA человека, и одноцепочечным вариабельным фрагментом антитела OKT3, являющегося агонистом Т-клеточного рецептора человека. К кокультивируемым клеткам добавляли антитела к VISTA или совместимое по изотипу не специфичное в отношении VISTA контрольное антитело. Активация клеток Jurkat показана в виде единиц люциферазы и в виде кратного увеличения сигнала люциферазы при обработке антителом к VISTA по сравнению с контролем.

Пример 15: Мутационный анализ выявил основные остатки, придающие антителам к VISTA связывающие свойства, зависимые от pH

Антитела P1-068761.IgG1.3 и P1-068767.IgG1.3 содержат 5-6 мутаций по сравнению с P1-061029 (Табл. 7). Мутационный анализ проводили для того, чтобы идентифицировать основные остатки, важные для придания pH-зависимых свойств антителам к VISTA. Таким образом, синтезировали панель вариантов N-1 (реверсия 1 аминокислоты по сравнению с P1-061029) и N-2 (реверсия 2 аминокислот по сравнению с P1-061029) P1-068761 и P1-068767, экспрессируемых в виде IgG1.3. и анализировали в отношении их связывания с huVISTA при pH 6, pH 6,7 и pH 7,4.

Кинетику связывания измеряли с использованием прибора Biacore® T100 (GE Healthcare). Белок A (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания с амином, установленным производителем (GE Healthcare), при этом целевая плотность иммобилизации белка A составляла 2000 RU на проточную кювету. Анализ проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20) при pH 7,4, 6,7 и 6,0. Антитела разбавляли до 25 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали активными проточными ячейками биосенсора со скоростью 5 мкл/мин. в течение 40 секунд. Серию концентраций 100 – 10 нМ моновалентного hVISTA-ECD (SEQ ID NO: 325) готовили в рабочих

буферах с pH 7,4, 6,7 и 6,0 и вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}) и kd (k_{off}) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и доводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software v.2.0.

Константу аффинности K_D рассчитывали как отношение констант скорости k_{off}/k_{on} для каждого антитела к VISTA. %Rmax рассчитывается для сравнения того, как pH влияет на связывающую способность антитела к VISTA, и представляет собой измеренный максимальный ответ связывания VISTA по сравнению с ожидаемым максимальным ответом связывания с VISTA. %Rmax определяется как соотношение ответа контрольной точки «связывания» за вычетом референтного значения в конце инъекции 100 нМ VISTA для каждого антитела (Rmax) по сравнению с ожидаемым ответом связывания с VISTA (Rexp). Rexp рассчитывается как Rexp = [(молекулярная масса VISTA-ECD/молекулярная масса мАТ) × (ответ в контрольной точке «захвата» мАТ (RU)] × 2 сайта связывания на мАТ.

Результаты SPR, полученные для реверсных вариантов P1-068761, показаны на Фиг. 10A, где значения pH 6,0 ранжированы по значению k_{off}, от наиболее медленного к наиболее быстрому. В таблице антитела, которые характеризовались слабый связыванием или его отсутствием (< 10 RU) в отношении 100 нМ hVISTA, относили к категории несвязывающих (NB). Результаты показывают, что как E в положениях 32 (т.е. аминокислотный остаток 7 в CDR1 VH ‘761), так и 100f (аминокислотный остаток 12 в CDR3 VH ‘761) необходимы для поддержания избирательности в отношении кислого значения pH, поскольку эти реверсии к исходной последовательности P1-061029 допускали значительное связывание с hVISTA при физиологических значениях pH (%Rmax > 10). Дополнительный анализ показал, что варианты с реверсией E55A (аминокислотный остаток 6 в CDR2 VH ‘761) сохраняли избирательность в отношении кислых значений pH и характеризовались сопоставимой кинетикой связывания в пределах 2-кратного значения по сравнению P1-068761. В отличие от этого, в то время как варианты с реверсиями H100G, E56N и E30D (аминокислотные остатки 12 в CDR3 VH, 7 в CDR2 VH и 4 в CDR1 VH из ‘761 соответственно) сохраняли избирательность в отношении кислых значений pH, эти мАТ также характеризовались в ~3 раза более быстрым значением k_{off} при кислых значениях pH по сравнению с P1-068761, в результате чего скорость диссоциации этих мутантов при кислых значениях pH становится ближе к исходному P1-061029. Таким образом, добавление мутаций G100H, N56E и/или D30E к исходному клону P1-

061029 способствовало улучшениям аффинности к VISTA в отношении кислых значений pH, наблюдаемым в избирательном в отношении кислых значений pH клоне P1-068761.

Результаты SPR, полученные для реверсных вариантов P1-068767, показаны на Фиг. 10B, где значения pH 6,0 ранжированы по значению k_{off}, от наиболее медленного к наиболее быстрому. Результаты показывают, что D в положении 102 (аминокислотный остаток 14 в CDR3 VH '767) был необходим для поддержания избирательности при кислых значениях pH, а реверсия D102V обратно к исходной последовательности P1-061029 обеспечивала значительное связывание с hVISTA при нейтральном значении pH (%Rmax > 10). Дополнительный анализ показал, что варианты с реверсиями E30D, D52N и E55A (аминокислотные остатки 4 CDR1 VH, 3 CDR2 VH и 6 CDR3 VH '767 соответственно) сохраняли избирательность в отношении кислых значений pH и характеризовались сопоставимой кинетикой связывания pH 6,0 в пределах 2-кратного значения по сравнению с P1-068767. В отличие от этого, варианты с реверсией E100fF (аминокислотный остаток 12 CDR3 VH '767) сохраняли избирательность при кислых значениях pH, хотя и с > 3 раза более быстрым значением k_{off} при кислом значении pH по сравнению с P1-068767. Примечательно, что варианты с реверсией E100fF характеризовались даже более быстрым значением k_{off} при кислом значении pH по сравнению с исходным мАТ P1-061029.

Пример 16: Биофизические свойства антител к VISTA

Физические и химические свойства антител P1-068744, P1-068748 и их соответствующих антител производных можно сравнить со свойствами исходного антитела P1-061015 (например, все с константной областью IgG1.3) с помощью следующего аналитических и биофизических методик, как описано в этом примере.

Аналитические данные SEC получали с использованием прибора для HPLC Agilent 1260 с использованием колонки Shodex™ KW403-4F (4,6 мм ID X 300 мл) в буфере, содержащем 100 мМ фосфата натрия, 150 мМ хлорида натрия, pH 7,3 (0,2 мкм после фильтрации) при скорости потока 0,30 мл/мин. Данные собирали с помощью детектора Agilent 1260 Infinity Diode Array, установленного для сбора данных при длине волны 280 нм, и анализировали посредством программного обеспечения Agilent Chemstation (Agilent, Санта-Клара, Калифорния).

Визуализированные данные капиллярной изоэлектрической фокусировки (icIEF) получали на приборе ProteinSimple iCE3 с автодозатором Alcott 720NV. Образцы антител смешивали с разделительной смесью с получением конечных концентраций 0,2 мг/мл

антитела, 0,35% метилцеллюлозы, 2,0 М мочевины, 1% об./об. фармалита с pI 5-8 и 3% об./об. фармалита с pI 8-10,5. Эти образцы анализировали с использованием времени предварительной фокусировки 1 мин. при 1500 В и времени фокусировки 10 мин. при 3000 В в картридже ProteinSimple cIEF с FC-покрытием (продукт № 101701). Данные анализировали с использованием программного обеспечения iCE CFR V4.3.1.5352.

Гидродинамический размер антител определяли с помощью динамического рассеяния света (DLS), а термическую стабильность характеризовали с помощью флуоресцентной спектроскопии и статического рассеяния света (SLS) с использованием прибора для молекулярной характеристики UNcle (Unchained Labs). Антитела готовили в концентрации 2 мг/мл в буфере 1× PBS, а затем разбавляли 1:1 либо 40 мМ Tris в 1× PBS, либо 40 мМ цитрата в 1× PBS при различных значениях pH с получением окончательных образцов антитела с концентрацией 1 мг/мл либо в 20 мМ Tris / 1× PBS, либо в 20 мМ цитрата / 1× PBS при pH 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 или 9,0. Эти образцы загружаюли в кюветный картридж UNi и анализировали в течение 1 часа после разбавления в составах с различными значениями pH. Данные DLS собирали при 25 °C, используя 4 сбора данных по 5 с каждый. Функции автокорреляции интенсивности устанавливали с использованием программного обеспечения для анализа UNcle версии V2.0. Данные о термической денатурации получали путем сканирования образцов от 25 °C до 90 °C со скоростью сканирования 0,5°/мин. с возбуждением при 266 нм и 473 нм. Данные флуоресценции получали в диапазоне 250-720 нм. Данные флуоресценции и SLS анализировали с использованием программного обеспечения для анализа UNcle версии V2.0.

Кажущаяся вязкость антител измеряли на приборе для молекулярной характеристики UNcle (Unchained Labs) с использованием метода DLS на основе гранул, который измеряет скорость диффузии полистироловых шариков в присутствии приготовленных растворов антител в соответствии с рекомендованным протоколом Unchained Labs. Вкратце, 10% раствор гранул полистирола размером 100 нм (Thermo Scientific, № по каталогу № 3100A) готовили в буфере для составления, содержащем 0,5% Tween 80. 3 мкл этой смеси полистироловых гранул добавляли к 30 мкл составленного антитела (различные концентрации АТ в 20 мМ гистидина, 260 мМ сахарозы, pH 6,0) и полученную смесь белок/гранулы загружали в 3 отдельные дорожки кюветного картриджа UNi (по 9 мкл на каждую дорожку) для анализа в трех повторностях. Данные анализировали с использованием программного обеспечения для анализа UNcle версии V2.0 с использованием референтной вязкости 1,3 сП.

Физическую стабильность антител изучали в условиях ускоренного стресса путем приготовления образцов антител с концентрацией 50 мг/мл в 20 мМ гистидина, 260 мМ сахарозы, pH 6,0, и подвергая их термическому стрессу при 40 °C в течение 4 недель. Аликвоты отбирали непосредственно перед инкубацией при 40 °C (нулевое время = t0), а также через 1 неделю (1 нед.) и 4 недели (4 нед.) термического стресса, и образцы разбавляли до 2 мг/мл с использованием буфера для составления и анализировали посредством aSEC. Данные aSEC получали с использованием прибора для HPLC Agilent 1260 с использованием колонки Shodex KW403-4F (4,6 мм ID X 300 мл) в буфере, содержащем 100 мМ фосфата натрия, 150 мМ хлорида натрия, pH 7,3 (0,2 мкм после фильтрации) при скорости потока 0,30 мл/мин. Данные собирали с помощью детектора Agilent 1260 Infinity Diode Array, установленного для сбора данных при длине волны 280 нм, и анализировали посредством программного обеспечения Agilent Chemstation (Agilent, Санта-Клара, Калифорния).

Олигомерное состояние антител определяли в диапазоне pH 3-9 с помощью динамического рассеяния света (DLS) в буферах с различным значением pH. Значение гидродинамического радиуса (Rh) в диапазоне 4,8 – 5,7 нМ является типичным для образцов мономерных антител.

Термическую стабильность можно измерять в диапазоне pH 3-9 путем мониторинга флуоресценции и статического рассеяния света в зависимости от температуры в буферах с различным значением pH. Первый переход тепловой денатурации (Tm1), который обычно представляет собой денатурацию домена CH2 антител IgG1, определяли по флуоресценции, а начало агрегации (Tagg), которое обычно представляет собой денатурацию домена FAB антител IgG1, измеряли с помощью статического рассеяния света.

Результаты экспериментов, проведенных, например, в отношении P1-061029 и его антителами производных P1-061761 и P1-061767, являются следующими. Данные аналитической эксклюзионной хроматографии (aSEC) показали, что все три антитела могут быть очищены до высокой степени чистоты, при этом каждый образец антитела состоит из более чем 99,3% мономера (основной пик), менее чем 0,7% высокомолекулярных частиц (HMW) и не поддающихся обнаружению уровней соединений с низкой молекулярной массой (LMW), Табл. 14.

Таблица 14: Аналитические данные SEC для антител к VISTA, показывающие процент высокомолекулярных молекул (%HMW), процент мономерных/главных молекул (%Main) и процент низкомолекулярных молекул (%LMW).

Название образца	%HMW	%Main	%LMW
P1-061029	0,4	99,6	0,0
P1-068761	0,6	99,4	0,0
P1-068767	0,5	99,5	0,0

Профиль заряженного варианта, определенный с помощью визуализируемого капиллярного изоэлектрического фокусирования (icIEF) для антитела P1-061029, показал наличие главных молекул (69,4%) с изоэлектрической точкой (pI) 8,56 и 30,6% кислых молекул. (Фиг. 12A-C.) P1-068761 характеризовалось в виде главных молекул (66,4%) с pI 6,69 и на 33,6% в виде кислых молекул. P1-068767 характеризовалось в виде основной молекулы (61,4%) с pI 6,63 и на 38,6% в виде кислых молекул. Таким образом, распределение кислых, основных и главных молекул является одинаковым для трех антител, однако сконструированные антитела P1-068761 и P1-068767 характеризуются значительно более низкой изоэлектрической точкой, чем исходное антитело P1-061029.

Олигомерное состояние P1-061029, P1-068761 и P1-068767 определяли в диапазоне pH 3-9 с помощью динамического рассеяния света (DLS) в буферах с различным значением pH. Все значения гидродинамического радиуса (Rh) для каждого антитела находились в диапазоне 4,8-5,7 нМ, что типично для образцов мономерных антител, Табл. 15. Это говорит о том, что эти антитела не образуют обнаруживаемых уровней агрегированных молекул с высокой молекулярной массой при 1 мг/мл в течение первого часа после разведения в препаратах, характеризующихся pH от 3 до 9.

Таблица 15: Гидродинамический радиус, определенный посредством DLS для образцов антител к VISTA с концентрацией 1 мг/мл в диапазоне pH от pH 3 до pH 9.

pH	**Буфер**	**Rh (нм) P1-061029**	**Rh (нм) P1-068761**	**Rh (нм) P1-068767**
9	20 мМ Tris / 1 × PBS	5,2	4,8	5,2
8	20 мМ Tris / 1 × PBS	5,2	5,2	5,2
7	20 мМ Tris / 1 × PBS	4,8	5,2	5,2
7	20 мМ цитрат / 1 × PBS	4,8	5,2	5,7

6	20 мМ цитрат / 1 × PBS	5,2	5,2	4,8
5	20 мМ цитрат / 1 × PBS	5,2	4,8	5,2
4	20 мМ цитрат / 1 × PBS	4,8	4,8	5,2
3	20 мМ цитрат / 1 × PBS	5,2	5,2	5,2

Термическую стабильность P1-061029, P1-068761 и P1-068767 измеряли в диапазоне pH 3-9 путем мониторинга флуоресценции и статического рассеяния света в зависимости от температуры в буферах с различным значением pH. Первый переход тепловой денатурации (Tm1), который обычно представляет собой денатурацию домена CH2 антител IgG1, определяли по флуоресценции и показывали в Табл. 16, а начало агрегации (Tagg), которое обычно представляет собой денатурацию домена FAB антител IgG1, измеряли с помощью статического рассеяния света и показывали в Табл. 17. При нейтральном значении pH (pH 7,0) в составе Tris/PBS значения Tm1 для трех антител составляли для P1-061029 (67,4 °C), P1-068761 (67,0 °C) и P1-068767 (65,3 °C), при этом значения Tagg составляли для P1-061029 (67,8 °C), P1-068761 (67,5 °C) и P1-068767 (65,8 °C). Tm1 для каждого антитела в составе цитрата/PBS при том же нейтральном значении pH 7,0 или чуть более кислом значении pH 6,0 находились в пределах 0,7° от значений Tris/PBS при pH 7,0. Однако значения Tm1 были несколько ниже (на 0,3-1,1° ниже) при более щелочном значении pH 8-9 и значительно ниже при более кислом значении pH 3-5 для каждого антитела. По сравнению с нейтральным значением pH, Tagg для P1-061029 составляла в пределах 0,1° от значения pH 7,0 при более щелочном значении pH 8,0-9,0, была на 1,0° ниже при pH 5,0 и значительно ниже (6,1-19,6° ниже) при наиболее кислых условиях pH при pH 3,0-4,0. Tagg для P1-068761 и P1-068767 также были значительно ниже при pH 3,0-4,0. Однако при pH 5,0 Tagg для P1-068761 составляла только на 0,2° ниже, чем Tagg при pH 6,0, тогда как Tagg для P1-068767 составляла на 2,2° ниже при pH 5,0, чем при pH 6,0, демонстрируя некоторые различия в Tagg для каждого антитела, Табл. 17.

Таблица 16: Термическая стабильность (значения Tm1) для P1-061029, P1-068761, P1-068767 в диапазоне pH от pH3 до pH 9, как определено посредством флуоресцентной спектроскопии

pH	Буфер	Tm1 (°C) P1-061029	Tm1 (°C) P1-068761	Tm1 (°C) P1-068767
9	20 мМ Tris / 1 × PBS	66,6	65,9	65,0
8	20 мМ Tris / 1 × PBS	67,0	66,5	64,8
7	20 мМ Tris / 1 × PBS	67,4	67,0	65,3
7	20 мМ цитрат / 1 × PBS	67,2	66,9	64,8
6	20 мМ цитрат / 1 × PBS	67,6	67,5	65,0
5	20 мМ цитрат / 1 × PBS	64,4	64,7	62,1
4	20 мМ цитрат / 1 × PBS	51,8	52,0	50,8
3	20 мМ цитрат / 1 × PBS	30,7	28,1	28,7

Таблица 17: Термическая стабильность (значения Tagg) для P1-061029, P1-068761, P1-068767 в диапазоне pH от pH3 до pH 9, как определено посредством статического рассеяния света

pH	Буфер	Tagg (°C) P1-061029	Tagg (°C) P1-068761	Tagg (°C) P1-068767
9	20 мМ Tris / 1 × PBS	67,7	67,1	66,0
8	20 мМ Tris / 1 × PBS	67,8	67,5	65,8
7	20 мМ Tris / 1 × PBS	67,8	68,2	65,9
7	20 мМ цитрат / 1 × PBS	67,8	68,1	65,7
6	20 мМ цитрат / 1 × PBS	68,1	68,9	65,6
5	20 мМ цитрат / 1 × PBS	66,8	68,7	63,7
4	20 мМ цитрат / 1 × PBS	61,7	63,6	56,9
3	20 мМ цитрат / 1 × PBS	48,2	48,8	41,0

Кажущуюся вязкость P1-061029, P1-068761 и P1-068767 измеряли посредством метода DLS на основе гранул, который измеряет скорость диффузии полистироловых гранул в присутствии составленных растворов антител. Сравнение всех трех антител в концентрации 44 мг/мл показывает, что вязкость обоих сконструированных антител аналогична вязкости исходного антитела в этих условиях, Табл. 18. Во втором исследовании дополнительный белковый материал для P1-068761 и P1-068767 концентрировали до более высоких

концентраций для анализа вязкости при 136 мг/мл, 100 мг/мл и 50 мг/мл. Эти данные показывают повышение кажущейся вязкости при более высоких концентрациях антител с максимальной кажущейся вязкостью 5,7 ± 0,7 для P1-068761 и 5,3 ± 0,6 для P1-068767 при 136 мг/мл.

Таблица 18: Кажущаяся вязкость (в сП) для антител в 20 мМ гистидина, 260 мМ сахарозы, pH 6,0 при 25 °C, как определено посредством метода DLS на основе гранул. Значения представляют собой среднее значение и стандартное отклонение данных на основе трех дорожек UNI.

Антитело	**Кажущаяся вязкость (сП) при 136 мг/мл**	**Кажущаяся вязкость (сП) при 100 мг/мл**	**Кажущаяся вязкость (сП) при 50 мг/мл**	**Кажущаяся вязкость (сП) при 44 мг/мл**
P1-061029				1,6 ± 0,1
P1-068761	5,7 ± 0,7	3,1 ± 0,0	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4
P1-068767	5,3 ± 0,6	3,0 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,2

Физическую стабильность образцов P1-061029, P1-068761 и P1-068767 с концентрацией 50 мг/мл в 20 мМ гистидина, 260 мМ сахарозы, pH 6,0 изучали в условиях ускоренного стресса при 40 °C в течение 4 недель. Олигомерное состояние антител контролировали посредством aSEC для образцов непосредственно перед инкубацией при 40 °C (нулевое время = t0), а также через 1 неделю (1 нед.) и 4 недели (4 нед.) стресса при 40 °C. Эти данные показывают, что все три антитела остаются более чем на 96 % мономерными через 4 недели при 40 °C, с низкими уровнями молекул с HMW (< 1,6 % HMW) и низкими уровнями молекул с LMW (< 2,0 % LMW), Табл. 19.

Таблица 19: Данные aSEC для образцов антител к VISTA для оценки ускоренной стабильности, показывающие процент молекул с высокой молекулярной массой (%HMW), процент мономерных/главных частиц (%Main) и процент частиц с низкой молекулярной массой (%LMW), для образцов t0, 1w и 4w

Антитело	**Образец**	**% HMW**	**% Main**	**% LMW**
P1-061029	t0	0,4	99,7	0,0

	1w	0,5	99,4	0,2
	4w	0,8	97,2	2,0
P1-068761	t0	0,6	99,4	0,0
	1w	0,9	98,8	0,3
	4w	1,6	96,4	2,0
P1-068767	t0	0,5	99,5	0,0
	1w	0,8	98,9	0,3
	4w	1,6	96,4	2,0

Пример 17: Образование антител к VISTA с заменами каркасной области тяжелой или легкой цепи зародышевой линии

Антитела к VISTA могут быть дополнительно мутированы в их каркасных последовательностях вариабельной области. Например, они могут быть дополнительно модифицированы таким образом, чтобы каркасные области были более похожи на те, которые обнаруживаются в последовательностях зародышевой линии человека.

Например, аминокислотный остаток легкой цепи 85 в P1-061015, P1-068744, P1-068748 и их соответствующих производных представляет собой T, тогда как в последовательности зародышевой линии человека он представляет собой V. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления этот остаток может быть мутирован обратно в V. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела P1-061015, P1-068744, P1-068748 и их производные содержат легкую цепь, при этом аминокислотный остаток 85 представляет собой V. В таких антителах легкая цепь содержит каркасный участок, содержащий последовательность D_{82}FAVYY_{87} (положения 82-87 SEQ ID NO: 569) вместо D_{82}FATYY_{87} (положения 82-87 SEQ ID NO: 96).

Пример 18: Антитело к VISTA и антитело к PD-1 действуют синергически, вызывая отторжение опухоли

Для характеристики эффектов блокирования избирательной в отношении кислых значений pH поверхности раздела лиганда VISTA в опухоли, получали мышиное суррогатное антитело VISTA.10, которое блокирует связывание VISTA мыши с Т-клетками мыши при кислом значении pH. (VISTA.10 также связывает mVISTA при физиологическом значении pH.) Для избежания взаимодействия с Fc-рецептором и любых последующих эффекторных

функций, VISTA.10 преобразовывали в изотип IgG1 с точечной мутацией D265A, для избежания взаимодействия с Fc-рецептором и эффекторных функций {Clynes, 2000}. Опухоли MC38 имплантировали подкожно мышам, и когда опухоли достигли размера приблизительно 70 мм^2, мышам каждые три дня осуществляли следующие виды обработки: группа 1: 4 дозы антитела к KLH mIgG1-D265A по 30 мг/кг; группа 2: две дозы антитела к PD-1 mIgG1-D265A по 5 мг/кг; группа 3: 4 дозы антитела к VISTA mIgG1-D265A по 30 мг/кг; и группа 4: комбинация антитела к PD-1 + антитела к VISTA. Комбинированная обработка VISTA.10 и антителом, блокирующим PD-1, вызывала отторжение опухоли у большинства мышей с имплантированными опухолями колоректальной аденокарциномы MC38 (Фиг. 15A-D). Обработки в виде монотерапии антителом к PD-1 и VISTA.10 незначительно замедляли, но не предупреждали прогрессирование опухоли (Фиг. 15A-D).

В соответствии с этими результатами анализ *ex vivo* опухолей обработанных мышей показал 5- и 10-кратное повышение частоты инфильтрирующих опухоль CD8+ Т-клеток и CD4+ Т-клеток соответственно у мышей, получавших VISTA.10 и антитело к PD- 1 (Фиг. 15E-F). Другие подгруппы лейкоцитов практически не подвергались влиянию. Комбинированная терапия также приводила к значительно более низкой экспрессии PD-1, LAG-3 и TIM-3, всех маркеров истощения и дисфункции Т-клеток, на инфильтрирующих опухоль CD8+ Т-клетках (Фиг. 15E). Обработка только антителами к PD-1 или VISTA оказывала лишь незначительное влияние на частоты и фенотип Т-клеток (Фиг. 15E-F). Частота подгруппы внутриопухолевых миелоидных клеток, в том числе макрофагов, моноцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и гранулоцитарных MDSC, практически не изменялась при обработке антителами к VISTA.

Для контекстуализации активности антител к VISTA, мышам с нокаутом VISTA имплантировали опухоли MC38 и обрабатывали блокирующими антителами к PD-1 или контрольными антителами. Как показано на Фиг. 15I, в контрольных группах обработки рост опухолей MC38 происходил сопоставимо у мышей с нокаутом VISTA и их детенышей того же помета дикого типа. Мыши с нокаутом VISTA характеризовались повышенной чувствительностью к антителу к PD-1, что напоминает эффективность комбинации VISTA и PD-1. Эта ответная реакция повторно коррелировала с повышением внутриопухолевых CD4+ и CD8+ Т-клеток. Эти данные показывают, что антител, которые блокируют связывание VISTA при кислом значении pH, достаточно, чтобы обратить опосредованную VISTA иммуносупрессию.

Поскольку VISTA функционирует избирательно при кислом значении pH, предполагали, что опосредованное VISTA подавление противоопухолевого ответа происходит преимущественно в самих опухолевых ложах. Тестировали активность избирательного в отношении кислых значений pH блокирующего антитела человека VISTA P1-068767 (’767) и его не избирательного в отношении pH исходного антитела P1-061029 (’029) у трансгенных мышей, экспрессирующих внеклеточный домен VISTA человека вместо эндогенного внеклеточного домена VISTA (мыши с нокином VISTA человека, genOway). В соответствии с экспериментами по комбинации и нокауту VISTA, описанными выше, P1-061029 и P1-068767 характеризовались сопоставимой эффективностью в комбинации с антителом, блокирующим PD-1 мыши (Фиг. 15J-M).

Измеряли период полужизни P1-068767 и P1-061029 у мышей с нокином VISTA человека. Как показано на Фиг. 15N, среднее время удержания (MRT) P1-068767 почти в 20 раз больше, чем у P1-061029, что указывает на слабое связывание с VISTA при pH 7,4 и, следовательно, снижение TMDD (71 час и 4,1 часа соответственно).

Для оценки взаимодействия антител с периферическим VISTA в нетрансгенной модели, осуществляли обработку яванских макак P1-068767 и предпочтительным в отношении нейтральных значений pH антителом, называемым VISTA.4 (отдельные патентные заявки тех же заявителей содержат дополнительное описание VISTA.4), следующим образом. VISTA.4 и P1-068767 оценивали после 10-минутных внутривенных инфузий яванским макакам, ранее не получавшим белок, в дозе 5 мг/кг (n = 1 на антитело). Серийные образцы крови собирали через 0,17, 0,5, 2, 4, 6, 24, 48, 72, 168, 216, 240, 336 часов после инфузии. Впоследствии получали образцы сыворотки крови для анализа концентрации антител с использованием анализа связывания лиганда, в котором использовали рекомбинантный VISTA в качестве захватывающего средства и мАТ к IgG Fc человека в качестве детектирующего средства. Нижний предел количественного определения для анализа составлял 1 нг/мл. Среднее время удержания оценивали путем некомпартментного анализа данных концентрации мАТ в сыворотке крови в зависимости от времени с использованием программного обеспечения Kinetica (версия 5.0, Thermo Fisher Scientific). Результаты показывают, что P1-068767 повторно характеризовалось гораздо более длительным MRT (717 часов и 7,6 часов соответственно, Фиг. 6O). Эти результаты свидетельствуют о том, что блокада VISTA в микроокружении опухоли, а не в крови и не кислых тканях, обеспечивает противоопухолевую эффективность.

Пример 19: VISTA.4 ингибирует связывание VISTA с PSGL-1

Иммунорецепторный гликопротеиновый лиганд-1 P-селектина (PSGL-1) ранее идентифицировали в качестве лиганда VISTA (см. WO2018132476). PSGL-1 является рецептором для селектинов, особенно для P-селектина, и связывание с его первичным лигандом, P-селектином, является хорошо изученным фактором, способствующим адгезионным взаимодействиям между лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками (Carlow, D.A., et al., PSGL-1 function in immunity and steady state homeostasis. Immunol Rev, 2009. 230(1): p. 75-96, and Abadier, M. and K. Ley, P-selectin glycoprotein ligand-1 in T cells. Curr Opin Hematol, 2017. 24(3): p. 265-273. 18). PSGL-1 также был идентифицирован в качестве отрицательного регулятора Т-клеточных ответов в контексте хронической вирусной инфекции, противоопухолевого иммунитета и некоторых аутоиммунных заболеваний (Angiari, S., et al., Regulatory T cells suppress the late phase of the immune response in lymph nodes through P-selectin glycoprotein ligand-1. J Immunol, 2013. 191(11): p. 5489-500; Matsumoto, M., M. Miyasaka, and T. Hirata, P-selectin glycoprotein ligand-1 negatively regulates T-cell immune responses. J Immunol, 2009. 183(11): p. 7204-11; Nunez-Andrade, N., et al., P-selectin glycoprotein ligand-1 modulates immune inflammatory responses in the enteric lamina propria. J Pathol, 2011. 224(2): p. 212-21; Perez-Frias, A., et al., Development of an autoimmune syndrome affecting the skin and internal organs in P-selectin glycoprotein ligand 1 leukocyte receptor-deficient mice. Arthritis Rheumatol, 2014. 66(11): p. 3178-89; Tinoco, R., et al., PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator that Promotes T Cell Exhaustion. Immunity, 2016. 44(5): p. 1190-203). Эта иммуносупрессорная функция, по-видимому, не зависит от известных лигандов PSGL-1 (Tinoco, R., et al., PSGL-1: A New Player in the Immune Checkpoint Landscape. Trends Immunol, 2017. 38(5): p. 323-335).

В клеточных анализах было показано, что рекомбинантный PSGL-1 и рекомбинантный P-селектин способны блокировать связывание мультимера VISTA с активированными CD4+ Т-клетками человека. Удаление PSGL-1 из активированных CD4+ Т-клеток с помощью CRISPR также устраняло связывание мультимера VISTA. Кроме того, было показано, что эктопической экспрессии PSGL-1 достаточно, чтобы сделать возможным связывание VISTA с клетками CHO при кислом значении pH, а экспрессии VISTA было достаточно, чтобы сделать возможным связывание PSGL-1 с клетками 293T при кислом значении pH.

Этот пример показывает, что PSGL-1 связывал P-селектин сопоставимо при кислом и физиологическом значении pH, но связывал VISTA только при кислом значении pH (Фиг. 17A). Эксперимент проводили с использованием биосенсорных анализов Octet с VISTA, P-селектином и минимальным гликопептидом PSGL-1 (аминокислоты 1-19, как с посттрансляционными модификациями сульфотирозина, так и сиалилированного углевода

Lewis X), которые, как ранее было показано, поддерживают связывание P-селектина с высокой аффинностью (Sako, D., et al., A sulfated peptide segment at the amino terminus of PSGL-1 is critical for P-selectin binding. Cell, 1995. 83(2): p. 323-319).

Поверхность раздела лиганда PSGL-1 зависит от отрицательно заряженных посттрансляционных модификаций сульфотирозина и сиалилированного антигена Lewis X для связывания P-селектина с высокой аффинностью (Sako et al. 1995 Cell 83(2): p. 323-319), и наивные Т-клетки, которые экспрессируют PSGL-1, не экспонированный сиалилированным антигеном Lewis X, следовательно, неспособны эффективно взаимодействовать с P-селектином. PSGL-1, экспонированный сиалилированным антигеном Lewis X, конститутивно экспрессируется на циркулирующих моноцитах и нейтрофилах и индуцибельно экспрессируется на активированных Т-клетках, что согласуется со значительным связыванием VISTA с этими типами клеток при кислом значении pH. Однако было обнаружено, что VISTA связывается как с наивными, так и с активированными Т-клетками, что свидетельствует о том, что, в отличие от P-селектина, VISTA связывает PSGL-1 независимо от сиалилированного антигена Lewis X. В дополнительных биосенсорных анализах Octet было обнаружено, что, хотя как VISTA, так и P-селектин связывались предпочтительно с гликопептидами PSGL-1 с экспонированием сиалилированного антигена Lewis X, только VISTA связывал гликопептиды PSGL-1 без сиалилированного антигена Lewis X. Кроме того, PSGL-1, продуцируемый в клетках, не экспрессирующих ферменты глюкозаминил(N-ацетил)трансферазы (GCNT1) и ферменты альфа-(1,3)-фукозилтрансферазы-7 (FUT7), не содержали экспонирования сиалилированного антигена Lewis X и слабо связывались с P-селектином (Фиг. 25A). В отличие от этого, VISTA связывал PSGL-1 независимо от сиалилированного антигена Lewis X (Фиг. 25A). Этот результат согласуется со связыванием VISTA, но не P-селектина, с наивными Т-клетками, которые не содержат сиалилированного антигена Lewis X.

Также аналогично P-селектину, VISTA незначительно связывается с гепарансульфатом при кислом значении pH.

Кроме того, антитела к PSGL-1, которые блокируют связывание P-селектина, не блокировали связывание VISTA. Эти данные указывают на то, что VISTA связывает поверхность раздела PSGL-1, которая сходна, но отличается от поверхности раздела, которая связана P-селектином.

Этот пример дополнительно показывает, что антитела P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4, которые блокируют связывание VISTA с Т-клетками, также блокируют связывание VISTA с гликопептидом PSGL-1.

Конкурентные анализы Octet проводили для оценки того, блокируют ли избирательные в отношении кислых значений pH антитела α-VISTA P1-068761 и P1-068767, pH-независимые исходные антитела P1-061029 и чувствительное к кислым значениям pH VISTA.4 связывание VISTA с PSGL1. Анализы связывания проводили на приборе OctetRed384 для биослойной интерферометрии (BLI) (PALL/ForteBio). Все стадии анализа выполняли при 30 °C при скорости встряхивания 1000 об./мин., а в качестве буфера использовали PBST, pH 6,0 (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20). VISTA-Fc человека (R&D Systems, № по каталогу 7126-B7) разбавляли до 400 нМ в PBST pH 6,0 и предварительно смешивали в течение 30 минут с сериями титрования 0 нМ, 40 нМ и 400 нМ P1-068761, P1-068767, P1-061029 и VISTA.4. Белок PSGL1-19-мер-huFc человека, состоящий из 19 аминоконцевых аминокислот зрелого PSGL1, слитых с Fc человека, захватывали на сенсоры на основе антитела к IgG-Fc человека (AHC, PALL/ForteBio). Затем специфические в отношении человека сенсоры захвата блокировали всеми IgG человека (Jackson, № по каталогу 009-000-002). Затем измеряли связывание захваченного PSGL1 со смесью антител к VISTA-Fc/α-VISTA для оценки того, предупреждают ли антитела к α-VISTA связывание VISTA с PSGL1. Для каждой серии титрования антител величину связывания VISTA с PSGL1 (сдвиг нм) нормализовали по отношению к ответу 0 нМ неблокированного VISTA:PSGL1, принятому за 100%. Результаты этого анализа обобщены на Фиг. 17B. В этом анализе концентрации 400 нМ P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4 характеризовались блокирующей активностью. Предупреждали связывание белка VISTA-Fc с захваченным белком PSGL1-19-мер-huFc человека, на что указывает наблюдаемое сниженное связывание с VISTA.

Кроме того, было продемонстрировано, что связывание VISTA с клетками CHO-PSGL-1 блокировали как VISTA.4, так и антителом KPL-1, блокирующим P-селектин PSGL-1 (Фиг. 17C). В анализах блокирования антител к PSGL-1 клетки предварительно инкубировали с указанными антителами к KPL-1 (BD Biosciences или Biolegend) или PL2 (MBL) перед мечением 32 нМ нагруженными мультимерами VISTA или химерными белками VISTA-Fc. Связывание VISTA-Fc определяли с помощью антител к IgG (Jackson ImmunoResearch) или антител к 6xhis (Columbia Biosciences). Клетки получали с помощью проточной цитометрии или гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

Пример 20: Кристаллическая структура P1-068767, связанного с hVISTA

Для характеристики структуры VISTA и молекулярных детерминант связывания антител с VISTA, создавали сокристалл домена IgV hVISTA с антигенсвязывающим

фрагментом P1-068767 (Fab). Структуру полученного в результате комплекса определяли с разрешением 1,6 Å (Фиг. 18). Домен IgV VISTA, как правило, характерен для его семейства, с некоторым сходством с PD-L1 (Фиг. 18B). Однако, в отличие от PD-L1 и большинства других членов семейства B7 или суперсемейства иммуноглобулинов, две C-концевые β-цепи домена IgV VISTA содержат несколько дополнительных остатков, что приводит к необычно удлиненному и богатому гистидином центральному β-листу (Фиг. 18B). P1-068767, блокирующее антитело, связывает VISTA на этом участке β-листа (Фиг. 18C), в то время как неблокирующее антитело VISTA.5 связывает другую область (Фиг. 18E). Участок β-листа VISTA ограничен тремя гистидиновыми остатками: H121, H122 и H123. Остатки E110 и D112 P1-068767 образуют водородные связи с остатками H121 и H122 VISTA соответственно (Фиг. 18D). Эти взаимодействия хорошо согласуются с выводами, описанными в предыдущих примерах касательно того, что остатки E110 и D112 P1-068767 необходимы и достаточны для избирательности в отношении кислых значений pH. В сокристалле остаток H123 VISTA взаимодействует с молекулой сульфата из осадителя и образует солевой мостик с остатком P1-068767 E1; хотя возможно, что H123 VISTA может образовывать истинную водородную связь с P1-068767 в отсутствие сульфата (Фиг. 18D). Дополнительные взаимодействия представлены в Табл. 13. Эти данные свидетельствуют о том, что необычный богатый гистидином участок β-листа домена IgV VISTA является основным компонентом избирательной в отношении кислых значений pH поверхности раздела рецептор-лиганд VISTA.

В Табл. 20 подробно описаны расстояния в ангстремах (Å) между атомами ‘767 Fab HC в пределах 4 Å от атомов VISTA.

№	'767 Fab HC	Расст.	VISTA
1	H:GLU 1 [OE1]	3,1	V:HIS 123 [NE2]
2	H:VAL 2 [N]	3,2	V:HIS 123 [O]
3	H:GLY 26 [O]	3,1	V:GLU 125 [N]
4	H:GLU 30 [O]	3,3	V:ARG 54 [NH2]
5	H:GLU 30 [OE1]	3,8	V:ARG 127 [NE]
6	H:GLU 30 [OE1]	3,2	V:ARG 127 [NH2]
7	H:GLU 30 [OE2]	3,4	V:ARG 127 [NH1]
8	H:GLU 30 [OE2]	3,5	V:ARG 127 [NH2]
9	H:ASP 31 [OD1]	2,8	V:ARG 54 [NH1]
10	H:ASP 31 [OD1]	2,7	V:ARG 54 [NH2]
11	H:ASP 31 [OD1]	2,8	V:ARG 127 [NH1]
12	H:ASP 31 [OD2]	3,8	V:ARG 127 [NE]
13	H:ASP 31 [OD2]	3,1	V:ARG 127 [NH1]
14	H:TYR 32 [OH]	2,6	V:GLU 125 [OE1]

```
  15 | H:GLU 110 [ OE2] |  2,8  | V:HIS 122 [ N  ]
  16 | H:GLU 110 [ OE1] |  2,7  | V:HIS 121 [ ND1]
  17 | H:GLU 110 [ OE2] |  3,8  | V:HIS 121 [ ND1]
  18 | H:GLU 110 [ OE2] |  3,5  | V:HIS 122 [ ND1]
  19 | H:ASP 111 [ OD1] |  3,6  | V:HIS 122 [ NE2]
  20 | H:ASP 112 [ OD1] |  3,5  | V:HIS 122 [ ND1]
----'------------------'-------'-----------------
```

Пример 21: Картирование эпитопов

Эпитопы hVISTA ‘015, ‘029, ‘761 и ‘767, отформатированные в виде антител IgG1.3, ранее определяли 2 различными способами: конкуренция на основе BLI (биослойная интерферометрия) и дисплей поверхности дрожжей.

Конкурентные анализы сортировки, специфической в отношении эпитопа, на основе BLI проводили для оценки того, сохраняли ли избирательные в отношении кислых значений pH антитела к VISTA P1-068761 и P1-068767 аналогичные или перекрывающиеся эпитопы на VISTA по сравнению с исходными P1-061029, P1-061015 и соответствующими контрольными антителами к VISTA 1, 2 и 3. Анализы сортировки в формате сэндвич и тандема проводили на приборе OctetRed384 BLI (PALL/ForteBio). Все стадии анализа выполняли при 30 °C при скорости встряхивания 1000 об./мин., а в качестве используемого буфера использовали кислый (pH 6,0) или нейтральный (pH 7,4) PBST (137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ фосфатного буфера, 0,05% Tween 20). Для сэндвич-формата сенсоры на основе антитела к IgG-Fc человека (AHC, PALL/ForteBio) сначала захватывали панель антител к VISTA при pH 7,4, затем специфические в отношении человека сенсоры захвата блокировали всеми IgG человека (Jackson, № по каталогу 009-000-002). Затем VISTA-ECD человека захватывали при pH 6,0, и, наконец, конкуренцию для всех возможных комбинаций антител оценивали при pH 6,0. В анализе тандемного формата биосенсоры, покрытые стрептавидином (SAX, PALL/ForteBio), сначала улавливали биотинилированный hVISTA-ECD при pH 7,4, затем сенсоры улавливали полную панель антител к VISTA при pH 6,0, обеспечивая полное насыщение связывания каждого антитела на VISTA перед оценкой конкуренции со всеми возможными комбинациями антител при pH 6,0.

Результаты конкурентных анализов сортировки, специфической в отношении эпитопа, на основе BLI обобщали с помощью матрицы конкуренции, Фиг. 11A. На этой фигуре первое захваченное антитело указано по строкам, а его связывающая или блокирующая активность по отношению к (вторым) конкурирующим антителам показана в каждом столбце. Матрица конкуренции была одинаковой для обоих форматов анализа. Для сэндвич-анализа связывание

(светло-серый цвет) конкурирующего антитела определяли сигналом в диапазоне от 0,4 до 1,2 нм, а заблокированные антитела (черный цвет) характеризовались несвязывающим сигналом <0,1 нм. Для тандемного анализа связывание конкурирующего антитела определяли сигналом в диапазоне от 0,3 до 0,8 нм, а заблокированные антитела характеризовались несвязывающим сигналом <0,2 нм. В то время как «мАТ к VISTA 3» характеризовалось быстрой диссоциаций при кислом значении pH от hVISTA-ECD посредством SPR при 37 °C (Фиг. 6C), оно не диссоциировало быстро ни в одном из форматов анализа BLI (проведенного при 30 °C). Эти конкурентные анализы показали, что P1-061015, P1-061029, избирательные в отношении кислых значений pH антитела P1-068761 и P1-068767 и антитела к VISTA 2 и 3 конкурируют друг с другом за аналогичные или перекрывающиеся эпитопы на VISTA. Однако антитело к VISTA 1 связывается с отдельным и отличным эпитопом. Таким образом, мутации на основе заряженных аминокислот, введенные в CDR VH P1-061029 для образования избирательных в отношении кислых значений pH клонов P1-068761 и P1-068767, не приводили к значительным изменениям эпитопа, связывающего VISTA.

Эпитопы антител ‘029, ‘015, ‘761 и ‘767 также картировали с использованием дисплея поверхности дрожжей и NGS в соответствии со способом Chao *et al.* (2004) *J. Mol. Biol.* 342:539-550, Oliphant *et al.* (2006) *J. Virol.* 80:12149–12159, и Kowalsky *et al.* (2015) *J. Biol. Chem.* 290:26457-26470. Вкратце, создавали библиотеку мутагенеза с насыщением точечных мутантов ECD VISTA, которая была представлена на поверхности дрожжей. Мутанты VISTA, которые утратили связывание с картируемым антителом, но сохранившие связывание с неблокирующим антителом (мАТ1), сортировали и секвенировали. Поскольку они сохраняли связывание с мАТ1, эти мутанты, вероятно, характеризовались надлежащей укладкой, и наблюдаемая потеря связывания с картируемым антителом, вероятно, была связана с потерей энергетически важного контактного остатка. Положения этих мутаций обозначали в виде энергетически важных остатков в эпитопе антитела и показаны в Табл. 21 ниже.

Таблица 21: Остатки huVISTA, которые идентифицированы в качестве остатков эпитопов мАТ к VISTA

мАТ	V 34	T 35	Y 37	K 38	T 39	Y 41	S 52	R 54	T 61	F 62	Q 63	L 65	H 66	L 67	H 68	H 69	F 97	L 115	V 117	E 118	I 119	R 120	H 121	H 122	S 124	E 125	R 127
VISTA.4	x	x	x		x	x	x	x		x		x	x		x			x	x		x	x	x	x	x	x	
‘015			x	x	x			x		x	x	x	x				x	x	x		x				x	x	
‘029			x		x	x		x	x	x	x	x	x		x	x		x	x		x				x	x	x
‘761		x	x		x			x	x	x	x		x	x	x	x		x	x		x				x	x	x
‘767			x		x	x		x	x	x	x	x	x					x	x		x		x	x	x	x	x

В Табл. 22 включены подробные данные из Табл. 21 и приведены аминокислотные остатки hVISTA, которые, вероятно, могут снижать связывание каждого приведенного антитела, исходя из частоты остатков, наблюдаемой в способе дисплея поверхности дрожжей/NGS.

Таблица 22: Аминокислотные замены VISTA, которые предположительно приводят к снижению связывания перечисленных антител

	P1-061015 pH 6	P1-061015 pH 7	P1-061029 pH 6	P1-061029 pH 7	P1-068761 pH 6	P1-068767 pH 6
T35					P, Y, W	
Y37	P, G, A, S, T, K, R, H, N, D, E, Q	P, G, S, N, D, E Q	Y, S, T, V, L, I, M, K, R, N, D, Q	P, G, S, T, V, L, I, M, K, R, N, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, I, M, K, R, N, D, E, Q	G, T, V, L, I, M, K, R, N, Q
K38	P, G, A, S, V					
T39	G, M, R, H, F, Y, W, N, D, E, Q	M, K, R, H, F, Y, W, D, E, Q	G, A, S, M, Y, W, N, D, E, Q	G, A, S, V, L, M, R, H, F, Y, W, N, D, E, Q	G, Y, D, E	G, A, S, H, Y, W, N, D, E, Q
Y41				A, S, T, I, M		P, I, M, H
R54	L, M, F, Y, E	M, E	P, A, T, V, I, M, F, Y, N, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, I, M, H, F, Y, W, N, D, E, Q	A, T, V, L, I, M, K, F, Y, E, Q	P, A, S, T, V, L, I, M, F, Y, W, D, E, Q
T61			G, L, R, H, F, Y, D, E, Q	V, L, K, R, H, F, Y	G, V, H, Y, D	L, R, H, F, Y, D, E
F62	G, A, S, M, K, R, N, D, E, Q	G, K, R, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, I, M, H, Y, W, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, I, M, K, R, H, Y, W, N, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, M, H, Y, W, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, M, H, Y, W, N, D, E, Q
Q63	G, R, W, D, E	W, D, E	G, A, S, T, V, K, R, H, Y, W, N, D, E	P, G, S, T, L, M, K, R, H, F, Y, W, N, D, E	G, S, T, K, H, Y, N, D, E	P, G, A, S, T, V, L, I, M, K, H, F, Y, W, N, D, E
L65	P, G, A, S, T, K, R, H, W, N, D, E, Q	P, G, S, K, W, D, E, Q	G, T, Y, D, E, Q	P, G, A, S, T, H, Y, W, N, D, E, Q,		P, G, S, H, D, E, Q
H66	P, T, V, L, I, M, K, R, F, Y, W	P, T, V, L, I, M, K, R, F, Y, W	T, V, L, I, Y, D, E, Q	G, S, T, V, L, I, M, K, R, W, N, D, E, Q	T, I, K, W, D	T, V, I, K, W, D, E
L67					G, A	
H68			L, I, M, F, E	L, I, E	G, T, V, L, I, Y, W, D, E, Q	
F97	G, D, E					
L115	R, W		A, T, K, N, Q	A, T, K, F, N, Q	A, T, M, K, F, N	A, T, K, F, N, Q
V117	M, K, N, D	M, K, R, W, E	T, M, K, R, W, E	T, L, I, M, K, R, W, E	T, I, M, K, W	T, L, I, M, K, R, W, E
I119	F, P	P, N	P, M, E	P, M, E	M, H	P, M, H, F, N, E
H121						V, E, Q

	P1-061015 pH 6	P1-061015 pH 7	P1-061029 pH 6	P1-061029 pH 7	P1-068761 pH 6	P1-068767 pH 6
H122						P, Y, N, D
S124	P, V, L, I, K, F, D, E	L, I, M, H, W, Q	L, I, M, H, W, Q		L, I, M, Q	L, I, M
E125	A, S, T, L, M, K, H, Y, D	A, T, V, I, M, K, H, F, Y, W, N, D	T, V, I, M, H, F, Y, W	G, T, K, H, Y, W, N, D	V, I, H, N	T, V, I, F, Y, W, N
R127			S, V, M, H	P, S, V, M, K, H, N	P, V, M, N	P, S, V, M, H, N

VISTA.4 также использовали в конкурентном анализе сортировки, специфической в отношении эпитопа, на основе BLI, описанном ранее. Результаты показывают, что VISTA.4 конкурирует за связывание с VISTA человека с описанными выше антителами P1-061015, P1-061029, P1-068761 и P1-068767 и, таким образом, принадлежит к той же эпитопной группе, что и эти антитела (группа A). VISTA.4 не конкурирует за связывание с VISTA человека с мАТ к VISTA 1.

Эпитоп VISTA.4 также картировали с использованием дисплея поверхности дрожжей и NGS, как описано выше. Мутанты VISTA, которые утратили связывание с картируемым антителом, но сохранившие связывание с неблокирующим антителом (мАТ1), сортировали и секвенировали. Поскольку они сохраняли связывание с мАТ1, эти мутанты, вероятно, характеризовались надлежащей укладкой, и наблюдаемая потеря связывания с картируемым антителом, вероятно, была связана с потерей энергетически важного контактного остатка. Положения мутаций, приведших к потере связывания и обозначенных как энергетически важные остатки в эпитопе антитела, показаны в Табл. 16 вместе с энергетически важными контактными остатками антител P1-061015, P1-061029, P1-068761 и P1-068767 (также показаны в Табл. 21 выше).

На Фиг. 11B и 11C показано представление эпитопа, охватывающего все остатки блокирующего антитела к hVISTA, перечисленные в Табл. 21 (Фиг. 11B), по сравнению с эпитопом неблокирующего антитела к hVISTA (мАТ1; Фиг. 11C). Аминокислотные остатки 66(H) и 162(A) указаны для обозначения ориентации молекулы. Остатки гистидина показаны серым цветом, а остатки эпитопа показаны черным цветом. Примечательно, что все блокирующие мАТ к VISTA занимают одну и ту же эпитопную область, что согласуется с данными сортировки Octet (показывающими, что они конкурировали друг с другом), с незначительными различиями в остатках среди исследуемых антител. В отличие от этого,

неблокирующее антитело к hVISTA (мАТ1) занимает отдельную область эпитопа на молекуле hVISTA, и это дополнительно подтверждается данными сортировки Octet, показывающими, что ни одно из блокирующих мАТ не конкурировало с мАТ1.

Пример 22: VISTA.4 ингибирует связывание VISTA с Т-клетками при кислом значении pH

Этот пример показывает, что VISTA.4 и другие антитела в группе эпитопа А блокировали связывание VISTA с Т-клетками при кислом значении pH, тогда как VISTA.5 (мАТ1) и другие антитела в группе эпитопа В не блокировали его (Фиг. 21А и В).

Этот пример выполняли по сути так же, как описано в Примере 4.

Пример 23: VISTA.4 усиливает пролиферацию Т-клеток и продуцирование IFN-γ

В этом примере показано, что блокирующие антитела к VISTA (эпитоп группы А) усиливали пролиферацию Т-клеток и продуцирование IFN-γ (Фиг. 22). VISTA.5 (мАТ1), которое не представляет собой блокирующее антитело, не усиливало пролиферацию Т-клеток или продуцирование IFN-γ. VISTA.4 не оказывало никакого эффекта при кокультивировании Т-клеток с клетками 293T-OKT3, которые не экспрессировали VISTA.

Этот эксперимент проводили путем добавления антител к VISTA к CD4+ Т-клеткам, кокультивируемым с клетками 293T, сконструированными для экспрессии VISTA человека и одноцепочечного вариабельного фрагмента агонистического антитела к OKT3 Т-клеточного рецептора (293T-OKT3-VISTA).

Пример 24: VISTA подавлял передачу сигналов с участием NF-kB, опосредованную Т-клеточным рецептором

Этот пример осуществляли для дополнительной оценки влияния pH на функцию VISTA, и в нем показано, что VISTA подавлял передачу сигналов с участием NF-kB, опосредованную Т-клеточным рецептором, более сильно при кислом значении pH, чем при нейтральном значении pH (Фиг. 23А). Максимальное подавление достигали ниже pH 6,5, аналогично VISTA: связывание Т-клеток (Фиг. 23А и 4А).

Передачу сигналов с участием NF-kB измеряли с использованием Т-клеток Jurkat, сообщающих о NFkB, по сути, как описано в Примерах 5 и 13. Клетки Jurkat конструировали для экспрессии люциферазы под контролем промотора, индуцируемого NF-kB. Эти клетки

Jurkat NFkB-люцифераза кокультивировали с необлученными клетками 293T-OKT3-VISTA в соотношении 4:1 в HBSS (ThermoFisher), подкисленном до различных значений pH с помощью MES и человеческих антител к VISTA человека, в течение 4 часов. Активацию клеток Jurkat измеряли с помощью анализа субстрата в виде люциферазы (Promega).

Опосредованное VISTA подавление было наиболее сильным при кислом значении pH, хотя умеренный уровень активности сохранялся при pH 7,0 и выше. Аналогичным образом, рекомбинантный VISTA подавлял фосфорилирование NFkB Т-клетками при кислом значении pH в большей степени, чем при pH 7,4 (Фиг. 23B). Эти результаты показывают, что VISTA преимущественно подавляет Т-клетки при кислом значении pH, и что эта активность нейтрализуется антителами, которые блокируют связывание Т-клеток при кислом значении pH.

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что блокада избирательной в отношении кислых значений pH поверхности раздела рецептор-лиганд VISTA может обратить иммуносупрессию.

Пример 25: Специфичность связывания VISTA : PSGL-1 определяется гистидиновыми и сульфотирозиновыми остатками

Для характеристики специфичности связывания PSGL-1, в дополнение к специфичности, обеспечиваемой сиалилированным антигеном Lewis X, исследовали посттрансляционные модификации сульфатирования тирозина, которые способствуют связыванию P-селектина. Для тестирования роли сульфатирования тирозина, гликопептиды PSGL-1 фракционировали на богатые сульфотирозином (> 90%) и бедные сульфотирозином (< 1%) пики посредством анионообменной жидкостной хроматографии. Ни VISTA, ни P-селектин не связывались обнаружимым образом с бедным сульфотирозином PSGL-1 (Фиг. 25B). VISTA также не мог связывать гликопептиды PSGL-1, в которых тирозины были заменены аланинами (не показано на фигурах). Эти результаты показывают, что остатки сульфотирозина являются основными медиаторами связывания PSGL-1 с VISTA.

Предполагали, что специфичность связывания с VISTA опосредована теми же остатками гистидина, которые обнаруживали в эпитопе блокирующего антитела к VISTA: H153, H154 и H155. Замена этих гистидиновых остатков незаряженным аланином или отрицательно заряженной аспарагиновой кислотой значительно снижала связывание VISTA с рекомбинантными клетками PSGL-1 и CHO-PSGL-1 (Фиг. 25C-D). Белки VISTA-Fc с остатками H153, H154 и H155, мутированными в аланин, аспарагиновую кислоту или аргинин,

получали путем временной трансфекции клеток Expi293. Эти мутанты также были неспособны функционально подавлять Т-клетки (не показано на фигурах). В отличие от этого, замена положительно заряженными остатками аргинина сохраняла связывание и функцию VISTA (Фиг. 25C-D). Блокирующие антитела VISTA.4 и P1-068767 эффективно связывались с VISTA, мутантным по аланину и аргинину, но слабо связывались с мутантным по аспарагиновой кислоте VISTA (не показано). Неблокирующее антитело VISTA.5 связывалось сопоставимо с белками VISTA дикого типа и мутантными белками VISTA (не показано).

Затем использовали расшифрованные структуры PSGL-1, связанного с P-селектином, и VISTA, связанного с P1-068767 Fab (Фиг. 18), для разработки компьютерной модели 19-мерного гликопептида PSGL-1, присоединенного к VISTA (Фиг. 25E). В этой модели тирозиновые остатки Y46 и Y48 PSGL-1 вступают в ионные взаимодействия с гистидиновыми остатками H153 и H154 VISTA (расстояния 2,5-3,0 Å). Y51 PSGL-1 более удален от VISTA (~ 4,5 Å), но может значительно взаимодействовать с VISTA H100. E56 PSGL-1 также образует ионные взаимодействия с H98 и H100 VISTA. Гидроксильная группа T57 PSGL-1, которая может быть экспонирована сиалилированным антигеном Lewis X, направлена в сторону от VISTA, что согласуется с незначительным влиянием сиалилированного антигена Lewis X на связывание VISTA : PSGL-1. Совместно эти данные и моделирование позволяют предположить, что связывание VISTA с PSGL-1 при кислом значении pH управляется в первую очередь гистидиновыми остатками H153, H154 и H155 VISTA, а также сульфатированными тирозиновыми остатками Y46 и Y48 PSGL-1.

Масс-спектрометрию водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS) использовали для исследования связывания эпитопов VISTA человека с мАТ VISTA.4. HDX-MS исследует конформацию белка и конформационную динамику в растворе, отслеживая скорость и степень дейтериевого обмена атомов водорода амида основной цепи (Huang and Chen (2014) Analytical and Bioanalytical Chemistry 406, 6541-6558; Wei, et al. Drug Discovery Today (2014) 19, 95-102). Уровень HDX зависел от доступности атомов водорода каркасного амида и водородных связей белка. Повышение массы белка при HDX можно было точно измерить посредством MS. В случае объединения этой методики с ферментативным расщеплением можно было определять структурные изменения на пептидном уровне, обеспечивая различение поверхностных пептидов от таковых, уложенных внутрь, или поверхностных пептидов, секвестрированных на границе раздела белково-белкового комплекса. В типичном случае осуществляли мечение дейтерием и последующие эксперименты по гашению с последующим расщеплением пепсином, ферментативным разделением пептидов и MS-анализом.

Перед экспериментами по картированию эпитопов проводили недейтерированные эксперименты для создания перечня общих пептидов для рекомбинантного VISTA человека (15 мкМ) и белковых комплексов VISTA с мАТ VISTA.4 (молярное соотношение 1:1). В эксперименте HDX-MS 5 мкл каждого образца (VISTA или VISTA с мАТ VISTA.4) разводили в 55 мкл буфера D_2O (10 мМ фосфатного буфера, D_2O, pH 7,0) для запуска реакций мечения. Реакции осуществляли в течение различных периодов времени: 1 мин., 10 мин. и 240 мин. К концу каждого периода мечения реакцию гасили с помощью добавления буфера для гашения (100 мМ фосфатного буфера с 4 М GdnCl и 0,4 М TCEP, pH 2,5, 1:1, об./об.) и 50 мкл погашенного образца вводили в систему HDX-MS Waters для анализа. Уровни захвата дейтерия распространенными пептическими пептидами контролировали в отсутствие/в присутствии VISTA.4. Покрытие полученной последовательности составляло 82%.

Эксперименты HDX-MS обеспечивали 85% покрытие последовательности для VISTA человека. Как показано на Фиг. 19, анализ данных HDX-MS в отношении VISTA.4 в VISTA человека показывает, что эпитоп VISTA.4 состоит из трех областей VISTA человека, при этом область 2 является первичным эпитопом (номера остатков соответствуют нативной последовательности VISTA человека, Фиг. 20):

Область 1: ^{57}LGPVDKGHDVTF^{68} (SEQ ID NO: 566)

Область 2: ^{86}RRPIRNLTFQDL^{97} (SEQ ID NO: 567)

Область 3: ^{148}VVEIRHHHSEHRVHGAME^{165} (SEQ ID NO: 568)

Антитело VISTA.4 одинаково хорошо связывалось при кислом и нейтральном значении pH. Дальнейшие циклы отбора приводили к образованию варианта, который связывал VISTA с аффинностью в 200 раз выше при pH 6,0, чем при pH 7,4. Аналогичные усилия с блокирующими антителами к VISTA позволили получить варианты, селективность которых составляла до 10000 раз выше при pH 6,0 по сравнению с pH 7,4. Мы использовали эти антитела для картирования поверхности раздела связывания рецептор-лиганд VISTA при кислом и нейтральном значении pH. pH-независимые, избирательные в отношении нейтрального значения pH и избирательные в отношении кислого значения pH блокирующие антитела к VISTA, связывают почти идентичные эпитопы, что позволяет предположить, что только протонирование гистидина без заметных конформационных изменений контролирует способность VISTA задействовать свой контррецептор при кислом значении pH. (VISTA.4 дополнительно описано теми же заявителями в другом семействе заявок.)

Пример 26: Специфичность связывания VISTA : PSGL-1 определяется гистидиновыми и сульфотирозиновыми остатками

Для характеристики специфичности связывания PSGL-1, в дополнение к специфичности, обеспечиваемой сиалилированным антигеном Lewis X, исследовали посттрансляционные модификации сульфатирования тирозина, которые способствуют связыванию P-селектина. Для тестирования роли сульфатирования тирозина, гликопептиды PSGL-1 фракционировали на богатые сульфотирозином (> 90%) и бедные сульфотирозином (< 1%) пики посредством анионообменной жидкостной хроматографии. Ни VISTA, ни P-селектин не связывались обнаружимым образом с бедным сульфотирозином PSGL-1 (Фиг. 25B). VISTA также не мог связывать гликопептиды PSGL-1, в которых тирозины были заменены аланинами (не показано на фигурах). Эти результаты показывают, что остатки сульфотирозина являются основными медиаторами связывания PSGL-1 с VISTA.

Предполагали, что специфичность связывания с VISTA опосредована теми же остатками гистидина, которые обнаруживали в эпитопе блокирующего антитела к VISTA: H153, H154 и H155 (см. Пример 20). Замена этих гистидиновых остатков незаряженным аланином или отрицательно заряженной аспарагиновой кислотой значительно снижала связывание VISTA с рекомбинантными клетками PSGL-1 и CHO-PSGL-1 (Фиг. 25C-D). Белки VISTA-Fc с остатками H153, H154 и H155, мутированными в аланин, аспарагиновую кислоту или аргинин, получали путем временной трансфекции клеток Expi293. Эти мутанты также были неспособны функционально подавлять Т-клетки (не показано на фигурах). В отличие от этого, замена положительно заряженными остатками аргинина сохраняла связывание и функцию VISTA (Фиг. 25C-D). Блокирующие антитела VISTA.4 и P1-068767 эффективно связывались с VISTA, мутантным по аланину и аргинину, но слабо связывались с мутантным по аспарагиновой кислоте VISTA (не показано). Неблокирующее антитело VISTA.5 связывалось сопоставимо с белками VISTA дикого типа и мутантными белками VISTA (не показано).

Затем использовали расшифрованные структуры PSGL-1, связанного с P-селектином, и VISTA, связанного с P1-068767 Fab (Фиг. 18), для разработки компьютерной модели 19-мерного гликопептида PSGL-1, присоединенного к VISTA (Фиг. 25E). В этой модели тирозиновые остатки Y46 и Y48 PSGL-1 вступают в ионные взаимодействия с гистидиновыми остатками H153 и H154 VISTA (расстояния 2,5-3,0 Å). Y51 PSGL-1 более удален от VISTA (~ 4,5 Å), но может значительно взаимодействовать с VISTA H100. E56 PSGL-1 также образует ионные взаимодействия с H98 и H100 VISTA. Гидроксильная группа T57 PSGL-1, которая

может быть экспонирована сиалилированным антигеном Lewis X, направлена в сторону от VISTA, что согласуется с незначительным влиянием сиалилированного антигена Lewis X на связывание VISTA : PSGL-1. Совместно эти данные и моделирование позволяют предположить, что связывание VISTA с PSGL-1 при кислом значении pH управляется в первую очередь гистидиновыми остатками H153, H154 и H155 VISTA, а также сульфатированными тирозиновыми остатками Y46 и Y48 PSGL-1.

Пример 27: Влияние антител на связывание VISTA-VSIG-3

Недавно сообщалось, что VISTA связывает иммуноглобулиновый V-домен, содержащий белок 3 (VSIG-3), поверхностный рецептор, экспрессируемый в головном мозге, яичках и некоторых раковых тканях.

Проводили эксперименты на основе BLI по связыванию для оценки взаимодействия VISTA с VSIG-3, CD42b/GP1Bα, PSGL-1 и VISTA при разных значениях pH. Все этапы анализа выполняли в буфере DPBS (Gibco), содержащем 0,05% об./об. Tween 20, pH доводили до 5,8, 6,2, 6,6, 7,0 или 7,4, как указано. Применяли экспериментальные условия, описанные выше, за исключением того, что 200 нМ VISTA-Fc человека сначала захватывали сенсорами AHC, а связывание вместо этого измеряли с применением 500 нМ слитого белка PSGL-1-19-мер Fc человека дикого типа, 500 нМ мутанта по Y2A 19-мерного слитого белка Fc человека PSGL-1, 500 нМ слитого белка VSIG-3-Fc человека (R&D Systems), 500 нМ слитого белка CD42b/GP1Bα человека (R&D Systems) или 500 нМ слитого белка VISTA-Fc человека (R&D Systems).

Влияние антител к VISTA на взаимодействие между hVISTA и hVSIG-3 определяли в экспериментах по конкуренции. Для экспериментов по конкуренции антител и VSIG-3 VISTA-Fc человека разбавляли до 400 нМ и предварительно смешивали в течение 30 минут с 0 нМ, 200 нМ, 400 нМ или 800 нМ каждого тестируемого антитела или слитого белка VSIG-3-Fc человека (R&D Systems) перед оценкой связывания. Для экспериментов по конкуренции KPL-1 и P-селектина человека захваченный слитый белок PSGL-1-19-мер Fc блокировали с использованием 400 нМ KPL-1 (Millipore Sigma) или 400 нМ P-селектина человека (R&D Systems), затем погружали в титрованный VISTA-Fc человека. Результаты, показанные на Фиг. 26, показывают, что связывание рекомбинантного VISTA с рекомбинантным VSIG-3 является умеренно селективным в отношению pH (Фиг. 26C) и что P1-061029 и P1-068767 и в меньшей степени VISTA.5 ингибируют связывание hVISTA в hVSIG-3 (Фиг. 26D). Доказательства конкуренции между VSIG-3 и PSGL-1 отсутствовали.

Пример 28: Накопление антител VISTA в опухолевых тканях

Как показано на Фиг. 28, мышам с нокинам VISTA человека имплантировали опухоли MC38 и обрабатывали флуоресцентно меченым P1-061029 (слева) или P1-068767 (справа). Показана лучевая эффективность ($\times 10^9$) в указанных органах через 51 час после инъекции. Эти данные представлены на основании одного эксперимента. Как показано на фигуре, pH-чувствительные антитела P1-068767 накапливались преимущественно в опухолях, в то время как P1-061029 локализовались преимущественно в богатых лейкоцитами органах (например, легких, печени, селезенке). (См. также Фиг. 27E.) Несмотря на неэффективное вовлечение периферического VISTA, P1-068767 соответствовало P1-061029 по терапевтическому эффекту при введении в комбинации с антителом к PD-1 (см. Фиг. 15J-M). Этот результат свидетельствует о том, что иммуносупрессорная активность VISTA проявляется в первую очередь в кислом микроокружении и что избирательность в отношении pH может быть полезна при разработке терапевтических средств против VISTA и других мишеней, которые активны в опухолях. Дополнительные данные о накоплении в тканях антител к VISTA показаны на Фиг. 27E.

Индуцированная активацией экспрессия коингибирующих рецепторов обычно приводит к предпочтительному сдерживанию зрелых, а не зарождающихся иммунных ответов. Вместо этого VISTA, по-видимому, полагается на селективность в отношении pH для достижения этого результата, при этом подавление происходит в воспаленных тканях, таких как опухолевые ложа, но не в крови или лимфоидных органах. Хотя существование и иммуносупрессорные эффекты опухолевого ацидоза хорошо известны, эти данные показывают, что pH также может непосредственно модулировать участие иммунных контрольных точек.

Пример 29: Дополнительные данные о кинетике связывания антител к VISTA

Дополнительные эксперименты по кинетике связывания проводили при различных значениях pH в отношении антител к VISTA, описанных в данном документе, посредством SPR, как в целом описано в Примере 9 выше. Антитела нормализовали до концентрации 50 нМ в PBST, pH 7,4, и захватывали на чипе CM5 с применением белка A (ID 4931) путем инъекции в течение 45 секунд при скорости потока 5 мкл/мин. Титрование VISTA человека по 8 точкам (от 100 до 7,8 нМ) готовили в PBST при pH 7,4, 6,9, 6,45 и 6,0. Титрование вводили поверх захваченных антител в течение 180 секунд со скоростью 30 мкл/мин. Сенсограммы

приспосабливали к модели связывания 1:1 в программном обеспечении для оценки T200 и представляли кинетические константы.

Полученные данные представлены в Табл. 23-26 ниже. В каждой таблице представлены данные для одного из четырех тестируемых значений pH (7,4, 6,9, 6,45 и 6,0 соответственно). Титрование hVISTA по 8 точкам, используемое в этих анализах, выбирали для обеспечения большей доверительности кинетических значений, о которых сообщалось в условиях нейтрального значения pH. В этом анализе применяли относительно строгое ограничение для несвязывания. Определенные производные антитела P1-061029 (P1-068757, ‘759, ‘765, ‘771 и ‘775) не характеризуются связыванием с hVISTA в микромолярных концентрациях при pH 7,4, в то время как ‘761 и ‘767 характеризуются отсутствием связывания с hVISTA при 100 нМ при pH 7,4, но связывается с hVISTA при микромолярных концентрациях.

Таблица 23: Кинетика связывания при pH 7,4.

Лиганд	Описание	k_a (1/Mc)	k_d (1/c)	K_D (M)	7,4 k_d/ 6,0 k_d	7,4 K_D/ 6,0 K_D
P1-061029-18	VPGYSGGWIDAFDV	4,63E+05	6,03E-03	1,30E-08	1,1	4,5
P1-068765-10	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068775-8	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068757-9	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068771-10	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068759-9	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	1,4E+04	3,8E-02	2,7E-06	14,2	257,5
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	2,4E+04	3,2E-02	1,4E-06	12,4	237,3
P1-068761-20	P1-061029 HC: D30E_Y32E_A55E_N56E_G100H_F100fE	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070864-3	P1-068761_E30D	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070890-3	P1-068761_E30D_E55A	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070868-6	P1-068761_E55A	1,3E+04	4,4E-02	3,4E-06	18,9	625,2
P1-070878-3	P1-068761_E55A_E56N	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070870-3	P1-068761_E56N	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070900-3	P1-068761_E56N_H100G	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070872-4	P1-068761_H100G	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068767-22	HC P1-061029: D30E_N51D_A55E_F100fE_V102D	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070906-6	P1-068767_D52N	6,5E+03	2,9E-02	4,4E-06	15,3	731,3

Лиганд	Описание	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (М)	7,4 k_d/ 6,0 k_d	7,4 K_D/ 6,0 K_D
P1-070916-6	P1-068767_D52N_E55A	1,0E+04	3,8E-02	3,7E-06	19,4	562,9
P1-070904-3	P1-068767_E30D	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070914-3	P1-068767_E30D_D52N	8,4E+03	3,5E-02	4,2E-06	14,6	396,3
P1-070922-3	P1-068767_E30D_E55A	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-070908-6	P1-068767_E55A	6,7E+04	2,4E-02	3,5E-07	8,6	34,5
P1-061015	DSGFYSSYYFDY	3,29E+05	1,68E-03	5,12E-09	1,1	8,2
P1-068744-7	HC P1-061015: S31E_I50H_Y59E_S100E_Y102E	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068748-6	HC P1-061015: S31HY32H_K57D_Y58D_S100D	4,0E+04	3,6E-02	9,2E-07	9,9	211,8
P1-061520-21	41F11 VK_A64G	6,13E+05	8,71E-04	1,42E-09	0,0	0,1
P1-070976-11	41F11_VH_T28P_Y50W_S55E_D95H_L96E_P97E_Y100E; Vk_A64G	2,4E+03	1,6E-02	6,9E-06	7,0	695,7

Таблица 24: Кинетика связывания при pH 6,9

Лиганд	Описание	ka (1/Мс)	kd (1/с)	KD (М)	7,4 kd/ 6,0 kd	7,4 KD/ 6,0 KD
P1-061029-18	VPGYSGGWIDAFDV	5,83E+05	4,16E-03	7,13E-09	0,8	2,5
P1-068765-10	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068775-8	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068757-9	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.

Лиганд	Описание	ka (1/Mc)	kd (1/c)	KD (M)	7,4 kd/ 6,0 kd	7,4 KD/ 6,0 KD
P1-068771-10	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-068759-9	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	3,9E+04	1,1E-02	2,8E-07	4,1	26,0
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	4,2E+04	1,1E-02	2,5E-07	4,0	43,0
P1-068761-20	HC P1-061029: D30E_Y32E_A55E_N56E_G100H_F100fE	5,87E+04	8,32E-03	1,42E-07	4,1	52,4
P1-070864-3	P1-068761_E30D	4,2E+03	3,4E-02	8,1E-06	4,9	522,7
P1-070890-3	P1-068761_E30D_E55A	9,0E+03	4,0E-02	4,4E-06	4,9	211,0
P1-070868-6	P1-068761_E55A	2,3E+03	1,5E-02	6,7E-06	6,5	1237,5
P1-070878-3	P1-068761_E55A_E56N	2,9E+03	2,8E-02	9,8E-06	4,5	300,9
P1-070870-3	P1-068761_E56N	4,9E+03	4,9E-02	1,0E-05	7,9	315,6
P1-070900-3	P1-068761_E56N_H100G	8,5E+03	3,1E-02	3,7E-06	3,7	221,7
P1-070872-4	P1-068761_H100G	1,9E+03	2,8E-02	1,5E-05	5,1	1820,4
P1-068767-22	HC P1-061029: D30E_N51D_A55E_F100fE_V102D	2,67E+04	1,03E-02	3,85E-07	3,5	56,8
P1-070906-6	P1-068767_D52N	3,8E+04	8,4E-03	2,2E-07	4,4	36,5
P1-070916-6	P1-068767_D52N_E55A	4,1E+04	9,3E-03	2,3E-07	4,8	35,1
P1-070904-3	P1-068767_E30D	1,1E+05	2,8E-02	2,5E-07	7,2	14,9
P1-070914-3	P1-068767_E30D_D52N	4,8E+04	1,1E-02	2,3E-07	4,4	21,1
P1-070922-3	P1-068767_E30D_E55A	1,8E+04	1,4E-02	7,9E-07	3,4	45,9
P1-070908-6	P1-068767_E55A	5,1E+04	1,2E-02	2,4E-07	4,4	23,0
P1-061015	DSGFYSSYYFDY	4,17E+05	1,33E-03	3,19E-09	0,9	5,1
P1-068744-7	HC P1-061015: S31E_I50H_Y59E_S100E_Y102E	7,1E+03	3,4E-02	4,8E-06	7,9	958,4

Лиганд	Описание	ka (1/Mc)	kd (1/c)	KD (M)	7,4 kd/ 6,0 kd	7,4 KD/ 6,0 KD
P1-068748-6	HC P1-061015: S31HY32H_K57D_Y58D_S100D	8,2E+04	1,8E-02	2,2E-07	4,8	50,0
P1-061520-21	41F11 VK_A64G	6,46E+05	1,39E-03	2,15E-09	0,0	0,1
P1-070976-11	41F11_VH_T28P_Y50W_S55E_D95H_L96E_P97E_Y100E; Vk_A64G	1,1E+04	1,0E-02	9,7E-07	4,4	98,2

Таблица 25: Кинетика связывания при pH 6,45

Лиганд	Описание	ka (1/Mc)	kd (1/c)	KD (M)	7,4 kd/ 6,0 kd	7,4 KD/ 6,0 KD
P1-061029-18	VPGYSGGWIDAFDV	8,76E+05	4,50E-03	5,13E-09	0,9	1,8
P1-068765-10	производные 029	3,1E+04	1,3E-02	4,2E-07	2,8	14,2
P1-068775-8	производные 029	7,7E+04	1,7E-02	2,2E-07	1,8	2,8
P1-068757-9	производные 029	1,3E+05	1,8E-02	1,4E-07	1,7	5,8
P1-068771-10	производные 029	6,1E+04	2,2E-02	3,7E-07	2,2	11,6
P1-068759-9	производные 029	Низкое связывание или связывание отсутствует			н.о.	н.о.
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	1,1E+05	5,3E-03	4,7E-08	2,0	4,4
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	1,6E+05	4,4E-03	2,7E-08	1,7	4,7
P1-068761-20	HC P1-061029: D30E_Y32E_A55E_N56E_G100H_F100fE	1,90E+05	3,09E-03	1,62E-08	1,5	6,0
P1-070864-3	P1-068761_E30D	4,1E+05	4,6E-02	1,1E-07	6,8	7,4
P1-070890-3	P1-068761_E30D_E55A	2,4E+05	3,2E-02	1,3E-07	3,9	6,3
P1-070868-6	P1-068761_E55A	2,4E+05	8,7E-03	3,6E-08	3,7	6,7
P1-070878-3	P1-068761_E55A_E56N	7,8E+04	1,2E-02	1,6E-07	2,0	4,9
P1-070870-3	P1-068761_E56N	8,0E+04	1,2E-02	1,5E-07	1,9	4,6
P1-070900-3	P1-068761_E56N_H100G	4,5E+05	6,0E-02	1,3E-07	7,1	8,0

Лиганд	Описание	ka (1/Mc)	kd (1/c)	KD (M)	7,4 kd/ 6,0 kd	7,4 KD/ 6,0 KD
P1-070872-4	P1-068761_H100G	3,6E+05	2,5E-02	6,8E-08	4,5	8,3
P1-068767-22	HC P1-061029: D30E_N51D_A55E_F100fE_V102D	1,41E+05	4,47E-03	3,18E-08	1,5	4,7
P1-070906-6	P1-068767_D52N	1,3E+05	3,9E-03	3,1E-08	2,1	5,1
P1-070916-6	P1-068767_D52N_E55A	1,2E+05	4,0E-03	3,5E-08	2,1	5,4
P1-070904-3	P1-068767_E30D	1,3E+05	8,6E-03	6,8E-08	2,3	4,1
P1-070914-3	P1-068767_E30D_D52N	1,1E+05	4,9E-03	4,6E-08	2,0	4,3
P1-070922-3	P1-068767_E30D_E55A	9,3E+04	7,0E-03	7,6E-08	1,7	4,4
P1-070908-6	P1-068767_E55A	1,1E+05	6,0E-03	5,4E-08	2,2	5,2
P1-061015	DSGFYSSYYFDY	8,03E+05	1,47E-03	1,83E-09	1,0	2,9
P1-068744-7	HC P1-061015: S31E_I50H_Y59E_S100E_Y102E	2,2E+05	1,4E-02	6,4E-08	3,2	12,6
P1-068748-6	HC P1-061015: S31HY32H_K57D_Y58D_S100D	6,8E+05	1,2E-02	1,8E-08	3,4	4,1
P1-061520-21	41F11 VK_A64G	9,75E+05	5,54E-03	5,69E-09	0,2	0,3
P1-070976-11	41F11_VH_T28P_Y50W_S55E_D95H_L96E_P97E_Y100E; Vk_A64G	9,0E+04	3,9E-03	4,4E-08	1,7	4,4

Таблица 26: Кинетика связывания при pH 6,0

Лиганд	Описание	ka (1/Mc)	kd (1/c)	KD (M)
P1-061029-18	VPGYSGGWIDAFDV	1,81E+06	5,27E-03	2,91E-09
P1-068765-10	производные 029	1,5E+05	4,5E-03	2,9E-08
P1-068775-8	производные 029	1,2E+05	9,0E-03	7,7E-08
P1-068757-9	производные 029	4,2E+05	1,0E-02	2,4E-08

Лиганд	Описание	ka (1/Мс)	kd (1/с)	KD (M)
P1-068771-10	производные 029	3,2E+05	1,0E-02	3,2E-08
P1-068759-9	производные 029	6,0E+05	5,8E-02	9,6E-08
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	2,5E+05	2,7E-03	1,1E-08
P1-072000-3	P1-061029_F100fE_V102D	4,5E+05	2,6E-03	5,8E-09
P1-068761-20	HC P1-061029: D30E_Y32E_A55E_N56E_G100H_F100fE	7,45E+05	2,02E-03	2,71E-09
P1-070864-3	P1-068761_E30D	4,4E+05	6,8E-03	1,5E-08
P1-070890-3	P1-068761_E30D_E55A	3,9E+05	8,1E-03	2,1E-08
P1-070868-6	P1-068761_E55A	4,3E+05	2,3E-03	5,4E-09
P1-070878-3	P1-068761_E55A_E56N	1,9E+05	6,3E-03	3,3E-08
P1-070870-3	P1-068761_E56N	2,0E+05	6,3E-03	3,2E-08
P1-070900-3	P1-068761_E56N_H100G	5,0E+05	8,4E-03	1,7E-08
P1-070872-4	P1-068761_H100G	6,8E+05	5,6E-03	8,2E-09
P1-068767-22	HC P1-061029: D30E_N51D_A55E_F100fE_V102D	4,38E+05	2,97E-03	6,78E-09
P1-070906-6	P1-068767_D52N	3,1E+05	1,9E-03	6,0E-09
P1-070916-6	P1-068767_D52N_E55A	3,0E+05	1,9E-03	6,5E-09
P1-070904-3	P1-068767_E30D	2,3E+05	3,8E-03	1,7E-08
P1-070914-3	P1-068767_E30D_D52N	2,3E+05	2,4E-03	1,1E-08
P1-070922-3	P1-068767_E30D_E55A	2,3E+05	4,0E-03	1,7E-08
P1-070908-6	P1-068767_E55A	2,7E+05	2,8E-03	1,0E-08
P1-061015	DSGFYSSYYFDY	2,47E+06	1,54E-03	6,22E-10
P1-068744-7	HC P1-061015: S31E_I50H_Y59E_S100E_Y102E	8,6E+05	4,3E-03	5,1E-09
P1-068748-6	HC P1-061015: S31HY32H_K57D_Y58D_S100D	8,4E+05	3,6E-03	4,3E-09

Лиганд	Описание	ka (1/Мс)	kd (1/с)	KD (M)
P1-061520-21	41F11 VK_A64G	1,93E+06	3,23E-02	1,68E-08
P1-070976-11	41F11_VH_T28P_Y50W_S55E_D95H_L96E_P97E_Y100E; Vk_A64G	2,4E+05	2,3E-03	9,9E-09

Пример 30: Протокол SPR для анализа связывания антител к VISTA с VISTA человека

Аффинность связывания и кинетику связывания антител к VISTA с VISTA человека (hVISTA) можно оценить посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) в соответствии со следующим протоколом. Для этих анализов использовали конструкцию hVISTA-ECD с гистидиновой меткой (SEQ ID NO: 325). Связывание измеряли при кислом и нейтральном значении pH на приборе Biacore® T200 (GE Healthcare). Белок A (ThermoFisher, № по каталогу 21181) разбавляли до 20 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CD5 в соответствии с протоколом связывания амина, установленным производителем (GE Healthcare). Все эксперименты SPR проводили при 37 °C с использованием рабочего буфера PBST (137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 10 мМ фосфатного буфера и 0,05% Tween® 20) при указанном значении pH. Антитела разбавляли до 20 нМ в PBST с pH 7,4 и захватывали на поверхности белка A. Серию концентраций от 100 до 0,8 нМ моновалентного VISTA-ECD человека (SEQ ID NO: 325) вводили поверх захваченных антител со скоростью 40 мкл/мин. для измерения ассоциации и диссоциации. Две 15-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 1,5, использовали для регенерации поверхности захвата белка A между циклами анализа. Константы скорости k_a (k_{on}, скорость ассоциации) и k_d (k_{off}, скорость диссоциации) получали из референтной проточной кюветы и 0 нМ сенсограмм с вычитанием холостой пробы и дооводили до модели связывания 1:1 в Biacore® T200 Evaluation Software версии 3.1.

В дополнительных экспериментах конструкцию hVISTA-ECD могли захватывать на поверхность белка A, и антитела к VISTA вводили поверх захваченного белка. Для использования в этом анализе Fab-фрагмент антитела получали путем расщепления папаином в соответствии с протоколом ThermoFisher, № по кат. 44985. Связывание Fab осуществляли с использованием того же рабочего буфера (PBST) при pH 7,4 и pH 6,0. Описанную ранее конструкцию hVISTA-ECD разбавляли до 25 нМ и захватывали в течение 60 секунд со скоростью 10 мкл/мин. с помощью сенсорного чипа CM5 на основе антитела к Fc человека (GE Healthcare), после чего Fab вводили в концентрации от 0,8 до 100 нМ. Поверхность регенерировали с помощью 30-секундного импульса 3 M $MgCl_2$ со скоростью 30 мкл/мин. %Rmax (нормализованный ответ связывания SPR) для связывания Fab рассчитывали в виде (наблюдаемый Rmax/вычисленный Rmin) × 100, где наблюдаемый Rmin = ответ в RU (единицы ответа связывания) в конце фазы ассоциации; рассчитанный Rmax = (уровень захвата/молекулярная масса лиганда) × молекулярная масса аналита.

Пример 31: Протокол связывания и анализа блокирования клеток

Анализы для определения того, ингибирует ли и в какой степени антитело к VISTA по настоящему изобретению связывание hVISTA с клеткой (при этом клетка представляет собой клетку, с которой связывается hVISTA), можно проводить в соответствии со следующими протоколами. В анализах связывания и блокирования VISTA человека мультимеры стрептавидина, конъюгированные с фикоэритрином (PE) (Klickmers®, Immudex), разбавляли до 32 нМ в забуференном солевом растворе Хенкса (HBSS, с кальцием и магнием) с добавлением 2-(*N*-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES) до указанного значения pH. В разбавленные декстрамеры загружали 32-900 нМ рекомбинантного монобиотинилированного VISTA человека (ACRO Biosystems) для облегчения захвата VISTA-декстрамера. «Пустые» мультимеры, которые не инкубируют с VISTA, использовали в качестве отрицательного контроля. Лейкоциты человека, нестимулированные Т-клетки из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), Т-клетки PBMC, стимулированные в течение 72-96 часов с помощью стимуляции гранул, направленных против CD3/CD28 (Т-активатор человека Dynabeads®, ThermoFisher), или клетки яичника китайского хомячка (CHO) метили мультимерами VISTA в течение 30 мин. при комнатной температуре перед промывкой теми же буферами HBSS + MES. В качестве альтернативы клетки метили химерными белками VISTA-Fc человека, и связывание определяли с помощью вторичных антител к IgG (Jackson Immuno Research), разведенных в тех же буферах HBSS + MES. Меченые клетки оставляли нефиксированными или фиксировали формальдегидом (буфер для фиксации FoxP3, eBioscience) и собирли на проточном цитометре.

В анализах блокирования антител к VISTA загруженные 100 нМ мультимеры VISTA или химерные белки VISTA-Fc предварительно инкубировали с указанными антителами перед связыванием клеток. В анализах блокирования рекомбинантных белков клетки предварительно инкубировали с указанными рекомбинантными белками перед мечением мультимерами VISTA, нагруженными 100 нМ, или химерными белками VISTA-Fc.

В анализах блокирования антител к PSGL-1 клетки предварительно инкубировали с KPL-1 (BD Biosciences или Biolegend) или PL2 (MBL) перед мечением мультимерами VISTA, нагруженными 32 нМ, или химерными белками VISTA-Fc. Связывание VISTA-Fc выявляли с помощью антител к IgG (Jackson Immuno Research) или 6 × His (Columbia Biosciences). Клетки получали посредством проточной цитометрии или гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

В анализах связывания и блокирования VISTA мыши спленоциты и резидентные клетки лимфатических узлов мышей использовали непосредственно *ex vivo* или сначала стимулировали в течение 48 часов с помощью стимуляции гранулами, направленными против CD3/CD28 (Т-активатор Dynabeads мыши, ThermoFisher). Клетки метили химерными белками VISTA-Fc мыши в HBSS или PBS при pH 6,0. VISTA-Fc и связывание определяли с помощью вторичных антител к IgG (Jackson Immuno Research). В анализах блокирования антител VISTA-Fc мыши предварительно инкубировали с антителом VISTA.10 перед мечением клеток. Связывание VISTA с отдельными субпопуляциями лейкоцитов определяли путем окрашивания в отношении CD4, CD8, B220 и CD11b (ThermoFisher). Клетки получали на проточном цитометре.

В анализах связывания VSIG-3 клетки CHO и HEK293 конструировали так, чтобы эктопически экспрессировать белки VSIG-3 и VISTA человека соответственно. Экспрессию VSIG-3 можно подтверждать посредством проточной цитометрии с использованием антитела к VSIG-3 (pAb AF4915, R&D Systems). Экспрессию VISTA можно подтверждать посредством проточной цитометрии с использованием антитела к VISTA (клон 740804, R&D Systems). Анализы связывания клеток проводили в буферах PBS, содержащих 0,9 мМ $CaCl_2$, 0,05 мМ $MgCl_2$ и 0,5% BSA, доведенных до требуемого значения pH путем изменения соотношения Na_2HPO_4 и KH_2PO_4 в буфере. VISTA-Fc и VSIG-3-Fc использовали в концентрации 10 мкг/мл. Связывание обнаруживали с помощью антитела к $(Fab')_2$–PE человека (Invitrogen).

Пример 32: Анализ конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа, и протокол чувствительности к pH

Конкурентную сортировку, специфическую в отношении эпитопа, на основе SPR использовали для идентификации специфических в отношении VISTA антител, которые перекрестно блокируют требуемый эпитоп антитела к VISTA (например, VISTA.4 или P1-068767) или нежелательный эпитоп антитела к VISTA (например, антитела к VISTA VISTA.5) с использованием прибора Biacore® T200. Тестируемые и контрольные антитела разбавляли до концентрации 10 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 4,5, и иммобилизовали на проточных ячейках биосенсора CM5 в соответствии с протоколом связывания амина, разработанным производителем (GE Healthcare). Конкуренцию оценивали при 25 °C с использованием рабочего буфера HBS-P+ (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl и 0,05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, pH 7,4). 100 нМ моновалентного ECD VISTA с His-меткой человека (SEQ ID NO: 325) захватывали иммобилизованными антителами, затем каждое подвергнутое скринингу антитело вводили в дозе 100 нМ для оценки совместной связывающей или блокирующей

активности в отношении второго антитела к VISTA, такого как VISTA.4 или VISTA.5. Две 30-секундные инъекции 10 мМ глицина, pH 2,0, использовали для регенерации поверхностей второго антитела к VISTA (например, VISTA.4 или VISTA.5) между циклами анализа. Сенсограммы анализировали с использованием Biacore® T200 Evaluation Software версии 2.0. Заблокированные антитела (например, с помощью VISTA.4 или P1-068767) и антитела, которые не являются заблокированными, т.е. которые содержат другой эпитоп, также могли оценивать в отношении pH-зависимого связывания VISTA в этом анализе при pH 7,4 и 6,0.

Пример 33: Кинетика связывания SPR реверсных мутантных антител P1-068744 и P1-068748

Для определения того, какие из аминокислотных замен, выполненные в CDR тяжелой цепи P1-068744 (SEQ ID NO: 103) и P1-068748 (SEQ ID NO: 99) по сравнению с P1-061015 (SEQ ID NO: 95), необходимы для поддержания высокой аффинности связывания с VISTA человека и важны для придания избирательных в отношении pH свойств, получали реверсные мутанты P1-068744 и P1-068748, и кинетику их связывания тестировали посредством SPR при pH 6,0 и при pH 7,4. Выравнивание аминокислотных последовательностей CDR тяжелой цепи P1-068744, P1-068748 и P1-061015 показано, например, в Таб. 8 выше и на Фиг. 29C.

Тяжелая цепь P1-068744 аналогична тяжелой цепи исходного антитела P1-061015 (сравн. SEQ ID No: 95 и 103) в том, что P1-068744 содержит несколько основных аминокислотных остатков в CDR тяжелой цепи (см. Табл. 8, 11 и 27 и сравн. SEQ ID No: 95 и 103). На основании SEQ ID No: 95 и 103, P1-068744 содержит остаток E в положении 31 в CDR1 тяжелой цепи, а не S, остаток H в положении 50 в CDR2 тяжелой цепи, а не I, остаток E в положении 60 CDR2 тяжелой цепи Y (реверсия этого изменения называется в данном документе E59Y), E в положении 104 в CDR3 тяжелой цепи, а не S (реверсия этого изменения называется в данном документе E100S), и E в положении 110 CDR3 тяжелой цепи (конечная позиция CDR3), а не Y (реверсия этого изменения называется в данном документе E102Y).

Анализ SPR проводили при 37 °C в рабочем буфере PBST с pH 6,0 или 7,4 и он включал следующие этапы: 30-секундный захват антитела на чипе с применением белка A при 10 мкл/мин.; 180-секундная инъекция образца при 40 мкл/мин., затем 600-секундная диссоциация; 2 × 15-секундные регенерационные инъекции глицина 1,5 при 30 мкл/мин. Результаты изложены на Фиг. 29A и в Табл. 27.

Тяжелая цепь P1-068748 аналогична тяжелой цепи антитела P1-061015, как показано в Табл. 8, 12 и 28 (и сравн. SEQ ID No. 95 и 99), в том, что она также содержит несколько

основных остатков в CDR тяжелой цепи. В частности, при сравнении SEQ ID No: 95 и 99, P1-068748 содержит остатки H в положениях 31 и 32 CDR1, остатки D в положениях 58 и 59 CDR2 (называемые в данном документе ревертанты D57K и D58Y) и остаток D в положении 104 CDR3 (ревертанты с этим изменением называются в данном документе D100S). Эксперименты SPR проводили, как указано выше, для реверсных мутантов P1-068744. Результаты для реверсных мутантных антител P1-068748 изложены на Фиг. 29B и в Табл. 28.

Таблица 27: Кинетика связывания реверсных мутантов P1-061015 и P1-068744.

ID P1	Реверсная (реверсные) мутация (мутации)	7,4, k_a (1/Mc)	7,4, k_d (1/c)	7,4, K_D (M)	7,4, уровень лиганда (RU)	7,4, %Rmax	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P1-061015		3,4E+05	2,2E-03	6,4E-09	712	122	GFTFSSYAMH	IIWYDGSNKYYADSVKG	DSGFYSSYYFDY
P1-077835	E31S	3,9E+04	2,6E-02	6,6E-07	549	31	....	H.........E.....	.....E.....E
P1-077853	E31S E102Y	2,1E+04	2,4E-02	1,2E-06	484	25	....	H.........E.....	.....E.....
P1-077845	E31S H50I	2,8E+05	3,8E-03	1,4E-08	547	122	....	..........E.....	.....E.....E
P1-077861	H50I E102Y	1,0E+05	2,7E-03	2,6E-08	507	112	.....E....	..........E.....	.....E.....
P1-077837	H50I	1,3E+05	3,3E-03	2,6E-08	541	112	.....E....	..........E.....	.....E.....E
P1-077859	H50I E100S	4,6E+05	4,4E-03	9,5E-09	590	121	.....E....	..........E.....	..........E
P1-077847	H50I E59Y	1,2E+05	3,5E-03	2,9E-08	677	109	.....E....	....	.....E.....E
P1-068744		3,5E+04	3,6E-02	1,1E-06	565	17	.....E....	H.........E.....	.....E.....E
P1-077843	E102Y	1,8E+04	3,4E-02	2,0E-06	576	13	.....E....	H.........E.....	.....E.....
P1-077855	E31S E59Y	1,2E+04	6,1E-02	5,2E-06	689	11	....	H..............	.....E.....E
P1-077863	E59Y E102Y	6,3E+04	5,5E-02	1,1E-06	666	7	.....E....	H..............	.....E.....
P1-077839	E59Y	7,1E+04	9,3E-02	1,3E-06	671	8	.....E....	H..............	.....E.....E
P1-077851	E100S E102Y	1,5E+05	3,0E-01	2,2E-06	558	20	.....E....	H.........E.....	....
P1-077857	E31S E100S	3,0E+05	1,6E-01	5,2E-07	628	38	....	H.........E.....	..........E
P1-077841	E100S	3,3E+05	3,0E-01	9,1E-07	543	21	.....E....	H.........E.....	..........E
P1-077849	E59Y E100S	5,3E+04	3,5E-01	6,6E-06	569	14	.....E....	H..............	..........E

ID P1	Реверсная (реверсные) мутация (мутации)	6,0 ka (1/Mc)	6,0 kd (1/c)	6,0 KD (M)	6,0 Уровень лиганда (RU)	6,0 %Rmax	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P1-061015		8,3E+05	1,6E-03	1,9E-09	967	133	GFTFSSYAMH	IIWYDGSNKYYADSVKG	DSGFYSSYYFDY
P1-077835	E31S	2,2E+05	1,7E-03	7,7E-09	763	123	....	H.........E.....	.....E.....E
P1-077853	E31S E102Y	1,1E+05	1,9E-03	1,8E-08	690	104	....	H.........E.....	.....E.....
P1-077845	E31S H50I	1,2E+06	2,0E-03	1,7E-09	743	141	....	..........E.....	.....E.....E
P1-077861	H50I E102Y	8,7E+05	2,3E-03	2,6E-09	718	137	.....E....	..........E.....	.....E.....
P1-077837	H50I	1,2E+06	3,0E-03	2,5E-09	750	136	.....E....	..........E.....	.....E.....E

ID P1	Реверсная (реверсные) мутация (мутации)	6,0 ka (1/Mc)	6,0 kd (1/c)	6,0 KD (M)	6,0 Уровень лиганда (RU)	6,0 %Rmax	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P1-077859	H50I E100S	1,4E+06	3,2E-03	2,3E-09	821	135	.....E....	..........E.....	..........E
P1-077847	H50I E59Y	1,2E+06	3,2E-03	2,7E-09	903	132	.....E....	.....	.....E.....E
P1-068744		2,3E+05	4,6E-03	2,0E-08	788	106	.....E....	H.....E.....	.....E.....E
P1-077843	E102Y	1,5E+05	4,8E-03	3,3E-08	797	90	.....E....	H.....E.....	.....E.....
P1-077855	E31S E59Y	2,1E+05	7,7E-03	3,6E-08	1007	82	.....	H.....	.....E.....E
P1-077863	E59Y E102Y	1,4E+05	1,7E-02	1,3E-07	947	47	.....E....	H.....	.....E.....
P1-077839	E59Y	6,3E+05	5,4E-02	8,5E-08	899	59	.....E....	H.....	.....E.....E
P1-077851	E100S E102Y	3,8E+05	8,5E-02	2,2E-07	776	30	.....E....	H.....E.....	.....
P1-077857	E31S E100S	8,2E+05	9,7E-02	1,2E-07	915	44	.....	H.....E.....	..........E
P1-077841	E100S	5,2E+05	1,1E-01	2,0E-07	752	33	.....E....	H.....E.....	..........E
P1-077849	E59Y E100S	5,0E+05	1,1E-01	2,2E-07	783	24	.....E....	H.....	..........E

Таблица 28: Кинетика связывания реверсных мутантов P1-061015 и P1-068748.

ID P1	Реверсная (реверсные) мутация (мутации)	7,4 ka (1/Mc)	7,4 kd (1/c)	7,4 KD (M)	7,4 Уровень лиганда (RU)	7,4 %Rmax	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P1-077893	D57K D100S	4,0E+05	1,9E-03	4,7E-09	640	126	.....HH...	.....D.....	.....
P1-077891	H32Y D100S	1,2E+06	2,5E-03	2,1E-09	550	124	.....H....	.....DD.....	.....
P1-077887	H31S D100S	9,1E+05	2,7E-03	3,0E-09	493	127	.....H...	.....DD.....	.....
P1-077873	D100S	8,5E+05	3,0E-03	3,6E-09	589	124	.....HH...	.....DD.....	.....
P1-061015		3,4E+05	2,2E-03	6,4E-09	712	122	GFTFSSYAMH	IIWYDGSNKYYADSVKG	DSGFYSSYYFDY
P1-077875	H31S H32Y	1,6E+05	2,1E-02	1,3E-07	521	82	.....	.....DD.....	.....D.....
P1-077877	H32Y D57K	8,8E+04	2,4E-02	2,7E-07	714	54	.....H....	.....D.....	.....D.....
P1-077883	H31S D57K	6,8E+04	3,5E-02	5,1E-07	688	34	.....H...	.....D.....	.....D.....
P1-077869	D57K	2,8E+04	2,7E-02	9,8E-07	588	30	.....HH...	.....D.....	.....D.....
P1-077865	H31S	6,9E+04	2,8E-02	4,1E-07	525	46	.....H...	.....DD.....	.....D.....
P1-077867	H32Y	1,2E+05	2,6E-02	2,3E-07	625	63	.....H....	.....DD.....	.....D.....
P1-077881	D58Y D100S	1,6E+05	3,6E-03	2,2E-08	511	116	.....HH...	.....D.....	.....

ID P1	Реверсная (реверсные) мутация (мутации)	7,4 ka (1/Mc)	7,4 kd (1/c)	7,4 KD (M)	7,4 Уровень лиганда (RU)	7,4 %Rmax	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P1-068748		5,4E+04	3,2E-02	6,0E-07	574	38	.....HH...	.....DD.....	.....D.....
P1-077889	H32Y D58Y	3,1E+04	7,3E-02	2,4E-06	589	16	.....H....	.....D.....	.....D.....
P1-077871	D58Y	Данные не собраны/не проанализированы			0	0	.....HH...	.....D.....	.....D.....
P1-077879	D57K D58Y	Не соответствует			600	3	.....HH...	.....	.....D.....
P1-077885	H31S D58Y	Не соответствует			510	5	......H...	.....D.....	.....D.....

ID P1	Реверсная (реверсные) мутация (мутации)	6,0 ka (1/Mc)	6,0 kd (1/c)	6,0 KD (M)	6,0 Уровень лиганда (RU)	6,0 %Rmax	HCDR1	HCDR2	HCDR3
P1-077893	D57K D100S	1,4E+06	5,8E-04	4,3E-10	900	138	.....HH...	.....D.....	.....
P1-077891	H32Y D100S	2,7E+06	9,9E-04	3,6E-10	795	133	.....H....	.....DD.....	.....
P1-077887	H31S D100S	2,1E+06	1,1E-03	5,2E-10	716	136	......H...	.....DD.....	.....
P1-077873	D100S	1,8E+06	1,2E-03	7,1E-10	822	134	.....HH...	.....DD.....	.....
P1-061015		8,3E+05	1,6E-03	1,9E-09	967	133	GFTFSSYAMH	IIWYDGSNKYYADSVKG	DSGFYSSYYFDY
P1-077875	H31S H32Y	1,9E+06	1,8E-03	9,4E-10	745	139	.....	.....DD.....	.....D.....
P1-077877	H32Y D57K	8,4E+05	1,9E-03	2,2E-09	963	131	.....H....	.....D.....	.....D.....
P1-077883	H31S D57K	3,1E+05	2,0E-03	6,7E-09	920	118	......H...	.....D.....	.....D.....
P1-077869	D57K	1,7E+05	2,6E-03	1,5E-08	772	104	.....HH...	.....D.....	.....D.....
P1-077865	H31S	5,4E+05	2,8E-03	5,2E-09	744	124	......H...	.....DD.....	.....D.....
P1-077867	H32Y	1,3E+06	2,9E-03	2,2E-09	831	130	.....H....	.....DD.....	.....D.....
P1-077881	D58Y D100S	6,2E+04	3,4E-03	5,3E-08	719	81	.....HH...	.....D.....	.....
P1-068748		3,1E+05	3,5E-03	1,1E-08	780	114	.....HH...	.....DD.....	.....D.....
P1-077889	H32Y D58Y	1,8E+05	2,2E-02	1,3E-07	852	44	.....H....	.....D.....	.....D.....
P1-077871	D58Y	Данные не собраны/не проанализированы			0	0	.....HH...	.....D.....	.....D.....
P1-077879	D57K D58Y	Не соответствует			815	7	.....HH...	.....	.....D.....
P1-077885	H31S D58Y	Не соответствует			701	11	......H...	.....D.....	.....D.....

На Фиг. 29C показана обобщенная информация о результатах выравнивания CDR тяжелой цепи антитела. Выделенные аминокислотные остатки P1-068744 и P1-068748, которые выделены жирным шрифтом, представляют собой аминокислотные остатки, реверсия которых обратно к соответствующим остаткам в P1-061015 сохраняла избирательность в отношении pH и улучшала k_d при pH 6,0 по сравнению с антителом P1-068744 или P1-068748. Аминокислотные остатки, которые подчеркнуты двойной линией, представляют собой аминокислотные остатки, реверсия которых обратно к соответствующим остаткам в P1-061015 вызывала потерю избирательности в отношении pH P1-068744 или P1-068748, и поэтому они являются важными остатками в этих антителах для избирательного в отношении pH связывания с hVISTA. Аминокислотные остатки с зубчатым подчеркиванием представляют собой аминокислотные остатки, реверсия которых обратно к соответствующим остаткам в P1-061015 оказывала неблагоприятное возейдствие на кинетику и/или связывание P1-068744 или P1-068748 с hVISTA, и поэтому являются важными остатками в этих антителах для связывания с hVISTA. В частности, реверсные мутанты P1-068744, которые включали реверсию H50I, были толерантны к pH, как и антитело P1-061015. Мутация P1-068744 E31S сохраняет избирательные свойства в отношении pH и характеризуется улучшенной скоростью диссоциации (приблизительно в 2-3 раза) при pH 6,0 по сравнению с антителом ‘744. Когда мутация E31S комбинируется с E59Y или E100S, улучшенная скорость диссоциации утрачивается. Реверсии E59Y и E100S, по-видимому, оказывают неблагоприятный эффект в отношении кинетики. Реверсные мутанты P1-068748, которые включали реверсию D100S, были толерантны к pH, как и исходное антитело P1-061015. Реверсии H31S, H32Y и D57K, по отдельности или при двойных заменах, сохраняли селективность в отношении pH и характеризовались незначительным (в ≤ 2 раза) улучшением скорости диссоциации при pH 6,0 по сравнению с антителом ‘748. Мутанты P1-068748 с двойной реверсией, которые включали реверсию D58Y, демонстрировали слабое связывание и/или неэффективную кинетику. Единственный реверсный мутант D58Y не экспрессировался и его не могли оценить.

Пример 34: Связывание антител к hVISTA с клетками, экспрессирующими hVISTA-ECD

Для тестирования связывания антител к hVISTA с клетками 293T, стабильно экспрессирующими внеклеточный домен (ECD) hVISTA при pH 6,0 и pH 7,4, использовали следующий протокол. Кислый (pH 6,0) и нейтральный (pH 7,4) буферы HBSS доводили до нужного pH добавлением MES по каплям в раствор до достижения требуемого pH. Клетки, экспрессирующие 293-OKT3-VISTA, высевали на 96-луночный планшет в количестве

приблизительно 40000 клеток/лунка. Клетки промывали буфером с соответствующим pH. В лунки планшетов добавляли антитела (по 10 мкг/мл) и планшеты инкубировали на льду в течение 45 минут, затем два раза промывали соответствующим буфером. Затем добавляли конъюгированное с APC вторичное антитело к IgG человека в соотношении 1:200 (например, конъбгированное с APC козье антитело к антителу человека), и планшеты инкубировали на льду еще 45 минут, а затем два раза промывали соответствующим буфером. Затем флуоресценцию считывали на проточном цитометре.

Данные этого эксперимента показаны на Фиг. 30A-D и представлены в виде процента связывания по сравнению со связыванием антитела P-061029 при каждом значении pH, которое принимали за 100%. Ни одно из тестируемых антител не характеризовались каким-либо связыванием с исходными клетками 293T, которые не экспрессируют hVISTA. На Фиг. 30A показаны данные для антител P1-068744 и P1-068748, а также антител P1-068767, P1-061029 и их нескольких антител производных. На Фиг. 30B показаны данные для дополнительных антител производных P1-068767 или P1-061029 и для нескольких антител производных VISTA.4. На Фиг. 30C и 30D показаны данные для различных антител производных P1-068744 и P1-068748.

Таблица последовательности

Ниже приводится таблица некоторых последовательностей, упомянутых в настоящей заявке. В SEQ ID NO: 2, положение аминокислоты 187 может представлять собой либо D, либо E.

В приведенных ниже последовательностях антител последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VH расположены в положениях аминокислот, включающих аминокислоты 26-35, 50-66 и 99-110 соответственно, а последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 VL расположены в положениях аминокислот, включающих аминокислоты 24-35, 51-57 и 90-98 соответственно. CDR1 VH пронумерован в соответствии с AbM (а.к. 26-35; Abhinandan and Martin (2008) Mol. Immunol. 45:3832-3839; Swindells et al. (2017) J. Mol. Biol. 429:356-364), а другие CDR (CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1-3 VL) пронумерованы в соответствии с Kabat. Последовательности CDR определенных молекул антител выделены жирным шрифтом и подчеркнуты ниже на их последовательностях VH и VL.

SEQ ID NO	**Название**	**Последовательность**
1	hVISTA (с лидерной последовательностью)	MGVPTALEAG SWRWGSLLFA LFLAASLGPV AAFKVATPYS LYVCPEGQNV TLTCRLLGPV DKGHDVTFYK TWYRSSRGEV QTCSERRPIR NLTFQDLHLH HGGHQAANTS HDLAQRHGLE SASDHHGNFS ITMRNLTLLD SGLYCCLVVE IRHHHSEHRV HGAMELQVQT GKDAPSNCVV YPSSSQ**D**SEN ITAAALATGA CIVGILCLPL ILLLVYKQRQ AASNRRAQEL VRMDSNIQGI ENPGFEASPP AQGIPEAKVR HPLSYVAQRQ PSESGRHLLS EPSTPLSPPG PGDVFFPSLD PVPDSPNFEV I
2	hVISTA (без лидерной последовательности)	FKVATPYSLY VCPEGQNVTL TCRLLGPVDK GHDVTFYKTW YRSSRGEVQT CSERRPIRNL TFQDLHLHHG GHQAANTSHD LAQRHGLESA SDHHGNFSIT MRNLTLLDSG LYCCLVVEIR HHHSEHRVHG AMELQVQTGK DAPSNCVVYP SSSQ**[D/E]**SENIT AAALATGACI VGILCLPLIL LLVYKQRQAA SNRRAQELVR MDSNIQGIEN PGFEASPPAQ GIPEAKVRHP LSYVAQRQPS ESGRHLLSEP STPLSPPGPG DVFFPSLDPV PDSPNFEVI
3	Предшественник изоформы 2 PSGL-1 человека, с сигнальным пептидом	MPLQLLLLLI LLGPGNSLQL WDTWADEAEK ALGPLLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDTT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTQPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTQPTGLE AQTTAPAAME AQTTAPAAME AQTTPPAAME AQTTQTTAME AQTTAPEATE AQTTQPTATE AQTTPLAAME ALSTEPSATE ALSMEPTTKR GLFIPFSVSS VTHKGIPMAA SNLSVNYPVG APDHISVKQC LLAILILALV ATIFFVCTVV LAVRLSRKGH MYPVRNYSPT EMVCISSLLP DGGEGPSATA NGGLSKAKSP GLTPEPREDR EGDDLTLHSF LP
4	Изоформа 2 PSGL-1 человека, без сигнального пептида	LQL WDTWADEAEK ALGPLLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDTT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		IQTTQPAATE AQTTQPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTQPTGLE AQTTAPAAME AQTTAPAAME AQTTPPAAME AQTTQTTAME AQTTAPEATE AQTTQPTATE AQTTPLAAME ALSTEPSATE ALSMEPTTKR GLFIPFSVSS VTHKGIPMAA SNLSVNYPVG APDHISVKQC LLAILILALV ATIFFVCTVV LAVRLSRKGH MYPVRNYSPT EMVCISSLLP DGGEGPSATA NGGLSKAKSP GLTPEPREDR EGDDLTLHSF LP
5	ECD изоформы 2 PSGL-1 человека, с сигнальным пептидом	MPLQLLLLLI LLGPGNSLQL WDTWADEAEK ALGPLLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDTT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTQPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTQPTGLE AQTTAPAAME AQTTAPAAME AQTTPPAAME AQTTQT
6	ECD изоформы 2 PSGL-1 человека, без сигнального пептида	LQL WDTWADEAEK ALGPLLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDTT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTQPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTQPTGLE AQTTAPAAME AQTTAPAAME AQTTPPAAME AQTTQT
7	ECD PSGL-1 человека (N-концевые положения 42-295 полноразмерного PSGL-1 человека, № доступа AAC50061)	QATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDTT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTQPTGLE AQTTAPAAME AQTTAPAAME AQTTPPAAME AQTTQTTAME AQTTAPEATE AQTTQPTATE AQTTPLAAME ALSTEPSATE ALSMEPTTKR GLFIPFSVSS VTHKGIPMAA SNLSV
8	Предшественник изоформы 2 HumPSGL-1, с сигнальным пептидом NP_001193538	MAVGASGLEG DKMAGAMPLQ LLLLLILLGP GNSLQLWDTW ADEAEKALGP LLARDRRQAT EYEYLDYDFL PETEPPEMLR NSTDTTPLTG PGTPESTTVE PAARRSTGLD AGGAVTELTT ELANMGNLST DSAAMEIQTT QPAATEAQTT QPVPTEAQTT PLAATEAQTT RLTATEAQTT PLAATEAQTT PPAATEAQTT QPTGLEAQTT APAAMEAQTT APAAMEAQTT PPAAMEAQTT QTTAMEAQTT APEATEAQTT QPTATEAQTT PLAAMEALST EPSATEALSM EPTTKRGLFI PFSVSSVTHK GIPMAASNLS VNYPVGAPDH ISVKQCLLAI LILALVATIF FVCTVVLAVR LSRKGHMYPV RNYSPTEMVC ISSLLPDGGE GPSATANGGL SKAKSPGLTP EPREDREGDD LTLHSFLP
9	PSGL-1 человека, без сигнального пептида	LQLWDTW ADEAEKALGP LLARDRRQAT EYEYLDYDFL PETEPPEMLR NSTDTTPLTG PGTPESTTVE PAARRSTGLD AGGAVTELTT ELANMGNLST DSAAMEIQTT QPAATEAQTT QPVPTEAQTT PLAATEAQTT RLTATEAQTT PLAATEAQTT PPAATEAQTT QPTGLEAQTT APAAMEAQTT APAAMEAQTT PPAAMEAQTT QTTAMEAQTT APEATEAQTT QPTATEAQTT PLAAMEALST EPSATEALSM EPTTKRGLFI PFSVSSVTHK GIPMAASNLS VNYPVGAPDH ISVKQCLLAI LILALVATIF FVCTVVLAVR LSRKGHMYPV RNYSPTEMVC ISSLLPDGGE GPSATANGGL SKAKSPGLTP EPREDREGDD LTLHSFLP
10	ECD PSGL-1 человека, с сигнальным пептидом	MAVGASGLEG DKMAGAMPLQ LLLLLILLGP GNSLQLWDTW ADEAEKALGP LLARDRRQAT EYEYLDYDFL PETEPPEMLR NSTDTTPLTG PGTPESTTVE PAARRSTGLD AGGAVTELTT ELANMGNLST DSAAMEIQTT QPAATEAQTT QPVPTEAQTT PLAATEAQTT RLTATEAQTT PLAATEAQTT PPAATEAQTT QPTGLEAQTT APAAMEAQTT APAAMEAQTT PPAAMEAQTT QT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	VH P1-069059	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSDHIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069059	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069059	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSDHIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069059	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069061	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069061	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069061	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069061	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069063	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDADDE**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069063	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069063	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDADDEWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069063	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069065	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSDDIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069065	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069065	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSDDIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069065	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069067	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDADDE**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069067	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069067	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDADDEWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069067	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069069	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDADDV**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069069	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	HC IgG1.3 P1-069069	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDADDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069069	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069071	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSADIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSEGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069071	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069071	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSADIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSEGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069071	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069073	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069073	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069073	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069073	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069075	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWDSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069075	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069075	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWDSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	LC P1-069075	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	VH P1-069077	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSDEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
	VL P1-069077	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
	HC IgG1.3 P1-069077	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSDEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
50	LC P1-069077	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	VH P1-068761	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
52	VL P1-068761	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
53	HC IgG1.3 P1-068761	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
54	LC P1-068761	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	VH P1-068767	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
56	VL P1-068767	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
57	HC IgG1.3 P1-068767	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
58	LC P1-068767	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	VH P1-068773	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSDNIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
60	VL P1-068773	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
61	HC IgG1.3 P1-068773	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSDNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
62	LC P1-068773	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	VH P1-068765	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTDEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
64	VL P1-068765	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
65	HC IgG1.3 P1-068765	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTDEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
66	LC P1-068765	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	VH P1-061029	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
68	VL P1-061029	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
69	HC IgG1.3 P1-061029	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
70	LC P1-061029	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71	VH P1-068757	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
72	VL P1-068757	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
73	HC IgG1.3 P1-068757	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
74	LC P1-068757	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
75	VH P1-068771	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSHEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
76	VL P1-068771	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
77	HC IgG1.3 P1-068771	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSHEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
78	LC P1-068771	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
79	VH P1-068775	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
80	VL P1-068775	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
81	HC IgG1.3 P1-068775	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
82	LC P1-068775	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
83	VH P1-068769	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSDHIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
84	VL P1-068769	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
85	HC IgG1.3 P1-068769	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSDHIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
86	LC P1-068769	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
87	VH P1-068759	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
88	VL P1-068759	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
89	HC IgG1.3 P1-068759	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
90	LC P1-068759	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	VH P1-068763	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
92	VL P1-068763	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
93	HC IgG1.3 P1-068763	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
94	LC P1-068763	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
95	VH P1-061015	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSSYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**IIWYDGSNKYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYSSYYFDY**WGQGTLVTVSS
96	VL P1-061015	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
97	HC IgG1.3 P1-061015	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
98	LC P1-061015	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
99	VH P1-068748	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSHHAMH**WVRQAPGKGLEW VA**IIWYDGSNDDYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYDSYYFDY**WGQGTLVTVSS
100	VL P1-068748	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
101	HC IgG1.3 P1-068748	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
102	LC P1-068748	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
103	VH P1-068744	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSEYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**HIWYDGSNKYEADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYESYYFDE**WGQGTLVTVSS
104	VL P1-068744	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
105	HC IgG1.3 P1-068744	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
106	LC P1-068744	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	VH P1-068736	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSEYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**IDWYDGSNKDYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYDSYYFDD**WGQGTLVTVSS
108	VL P1-068736	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
109	HC IgG1.3 P1-068736	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAIDWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
110	LC P1-068736	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	VH P1-068752	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSSYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**EIWYDGSNKDYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYDSYYFDE**WGQGTLVTVSS
112	VL P1-068752	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
113	HC IgG1.3 P1-068752	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAEIWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDEWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
114	LC P1-068752	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
115	VH P1-068740	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSDYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**IIWYDGSDKDYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYDSYYFDD**WGQGTLVTVSS
116	VL P1-068740	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
117	HC IgG1.3 P1-068740	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSDKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
118	LC P1-068740	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
119	VH P1-068742	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSDYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**IIWYDGSDKDYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYEDYYFDY**WGQGTLVTVSS	
120	VL P1-068742	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK	
121	HC IgG1.3 P1-068742	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSDKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYEDYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
122	LC P1-068742	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
123	VH P1-068746	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSSYAMH**WVRQAPGKGLEW VA**IIWYDGSNHHYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYDSYYFDY**WGQGTLVTVSS	
124	VL P1-068746	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK	
125	HC IgG1.3 P1-068746	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNHHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
126	LC P1-068746	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY	

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
127	VH P1-068750	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSDYDMH**WVRQAPGKGLEW VA**EIWDDGSNKYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DEEFYSSYYFDY**WGQGTLVTVSS
128	VL P1-068750	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
129	HC IgG1.3 P1-068750	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYDMHWVRQAPGKGLEW VAEIWDDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDEEFYSSYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
130	LC P1-068750	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	VH P1-068738	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSEYAHH**WVRQAPGKGLEW VA**IIWDDGSNHYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFYEDYYFDY**WGQGTLVTVSS
132	VL P1-068738	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
133	HC IgG1.3 P1-068738	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAHHWVRQAPGKGLEW VAIIWDDGSNHYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYEDYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
134	LC P1-068738	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
135	VH P1-068754	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSDYDMH**WVRQAPGKGLEW VA**EIWDDGSNKYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR**DSGFHSDYYFDY**WGQGTLVTVSS
136	VL P1-068754	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYC**QQYNS YPYT**FGQGTKLEIK
137	HC IgG1.3 P1-068754	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYDMHWVRQAPGKGLEW VAEIWDDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFHSDYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
138	LC P1-068754	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
139	VH P1-069293 (P1-068761.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
140	VL P1-069293 (P1-068761.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
141	HC P1-069293 (P1-068761.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
142	LC P1-069293 (P1-068761.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
143	VH P1-069298 (P1-068767.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
144	VL P1-069298 (P1-068767.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
145	HC P1-069298 (P1-068767.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
146	LC P1-069298 (P1-068767.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
147	VH P1-069302 (P1-061029.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
148	VL P1-069302 (P1-061029.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
149	HC P1-069302 (P1-061029.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
150	LC P1-069302 (P1-061029.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
151	VH P1-069312 (P1-068761.IgG1f афукозилированный)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
152	VL P1-069312 (P1-068761.IgG1f афукозилированный)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
153	HC P1-069312 (P1-068761.IgG1f афукозилированный)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
154	LC P1-069312 (P1-068761.IgG1f афукозилированный)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
155	VH P1-069309	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	(P1-068767.IgG1f афукозилированный)	
156	VL P1-069309 (P1-068767.IgG1f афукозилированный)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
157	HC P1-069309 (P1-068767.IgG1f афукозилированный)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
158	LC P1-069309 (P1-068767.IgG1f афукозилированный)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
159	VH P1-069307 (P1-061029.IgG1f афукозилированный)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
160	VL P1-069307 (P1-061029.IgG1f афукозилированный)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
161	HC P1-069307 (P1-061029.IgG1f афукозилированный)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
162	LC P1-069307	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	(P1-061029.IgG1f афукозилированный)	PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
163	Константная область тяжелой цепи IgG1.3 (или IgG1.3f) (L234A, L235E, G237A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
164	Иллюстративная константная область легкой цепи	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
165	VISTA человека NP_071436.1 (Фиг. 1B)	См. Фиг. 1B
166	VISTA яванского макака XP_005565644.1 (Фиг. 1B)	См. Фиг. 1B
167	VISTA мыши NP_083008.1 (Фиг. 1B)	См. Фиг. 1B
168	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGWIDAFDV
169	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**XX**GYSGGWIDAFDV
170	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**P**X**YSGGWIDAFDV
171	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PG**X**SGGWIDAFDV
172	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGY**X**GGWIDAFDV
173	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYS**X**GWIDAFDV
174	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSG**X**WIDAFDV

SEQ ID NO	Название	Последовательность
175	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGG**X**IDAFDV
176	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGW**X**DAFDV
177	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGWI**X**AFDV
178	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGWID**X**FDV
179	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGWIDA**X**DV
180	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGWIDAF**X**V
181	Олигонуклеотиды чипа HDR3 P1-061029 (Фиг. 7A)	**X**PGYSGGWIDAFD**X**
182	Константная область тяжелой цепи IgG1f (аллотип f дикого типа человека)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
183	IgG1.1f Константная область тяжелой цепи (L234A, L235E, G237A, A330S, P331S)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
184	Константная область тяжелой цепи IgG1fa.P238K (или IgG1.P238K)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGKSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
185	P1-070864 P1-068761_E30D VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
186	P1-070864 P1-068761_E30D VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
187	P1-070864 P1-068761_E30D HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
188	P1-070864 P1-068761_E30D LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
189	P1-070866 P1-068761_E32Y VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
190	P1-070866 P1-068761_E32Y VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
191	P1-070866 P1-068761_E32Y HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
192	P1-070866 P1-068761_E32Y LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
193	P1-070868 P1-068761_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
194	P1-070868 P1-068761_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
195	P1-070868 P1-068761_E55A HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
196	P1-070868 P1-068761_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
197	P1-070870 P1-068761_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
198	P1-070870 P1-068761_E56N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
199	P1-070870 P1-068761_E56N HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
200	P1-070870 P1-068761_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
201	P1-070872 P1-068761_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
202	P1-070872 P1-068761_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
203	P1-070872 P1-068761_H100G HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
204	P1-070872 P1-068761_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
205	P1-070874 P1-068761_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
206	P1-070874 P1-068761_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
207	P1-070874 P1-068761_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
208	P1-070874 P1-068761_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
209	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
210	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
211	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
212	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
213	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
214	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
215	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
216	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
217	P1-070880 P1-068761_H100G_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
218	P1-070880 P1-068761_H100G_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
219	P1-070880 P1-068761_H100G_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
220	P1-070880 P1-068761_H100G_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
221	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
222	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
223	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
224	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
225	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
226	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
227	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
228	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
229	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
230	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
231	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
232	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
233	P1-070888 P1-068761_E32Y_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
234	P1-070888 P1-068761_E32Y_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
235	P1-070888 P1-068761_E32Y_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
236	P1-070888 P1-068761_E32Y_E100f F LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
237	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
238	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
239	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
240	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
241	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
242	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
243	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
244	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
245	P1-070894 P1-068761 E30D H100G	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	VH	
246	P1-070894 P1-068761_E30D_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
247	P1-070894 P1-068761_E30D_H100G HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
248	P1-070894 P1-068761_E30D_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
249	P1-070896 P1-068761_E30D_E100f F VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSEEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
250	P1-070896 P1-068761_E30D_E100f F VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
251	P1-070896 P1-068761_E30D_E100f F HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
252	P1-070896 P1-068761_E30D_E100f F LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
253	P1-070898 P1-068761_E55A_E100f F VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSAEIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
254	P1-070898 P1-068761_E55A_E100f F VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
255	P1-070898 P1-068761_E55A_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
256	P1-070898 P1-068761_E55A_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
258	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
259	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
260	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
261	P1-070902 P1-068761_E56N_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDEAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSHGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
262	P1-070902 P1-068761_E56N_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
263	P1-070902 P1-068761_E56N_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
264	P1-070902 P1-068761_E56N_E100f F LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
265	P1-070904 P1-068767_E30D VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
266	P1-070904 P1-068767_E30D VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
267	P1-070904 P1-068767_E30D HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
268	P1-070904 P1-068767_E30D LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
269	P1-070906 P1-068767_D52N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
270	P1-070906 P1-068767_D52N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
271	P1-070906 P1-068767_D52N HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
272	P1-070906 P1-068767_D52N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
273	P1-070908 P1-068767_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
274	P1-070908 P1-068767_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
275	P1-070908 P1-068767_E55A HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
276	P1-070908 P1-068767_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
277	P1-070910 P1-068767_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDD**WGQGTMVTVSS
278	P1-070910 P1-068767_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
279	P1-070910 P1-068767_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
280	P1-070910 P1-068767_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
281	P1-070912 P1-068767_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
282	P1-070912 P1-068767_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
283	P1-070912 P1-068767_D102V HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
284	P1-070912 P1-068767_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
285	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
286	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
287	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
288	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
289	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
290	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
291	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
292	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
293	P1-070918 P1-068767_E55A_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDD**WGQGTMVTVSS
294	P1-070918	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	P1-068767_E55A_E100fF VL	
295	P1-070918 P1-068767_E55A_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
296	P1-070918 P1-068767_E55A_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
297	P1-070920 P1-068767_E100fF_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMHW**VRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDV**WGQGTMVTVSS
298	P1-070920 P1-068767_E100fF_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
299	P1-070920 P1-068767_E100fF_D102V HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
300	P1-070920 P1-068767_E100fF_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
301	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDD**WGQGTMVTVSS
302	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
303	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
304	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
305	P1-070924 P1-068767_E30D_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDD**WGQGTMVTVSS
306	P1-070924 P1-068767_E30D_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYL**AWYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
307	P1-070924 P1-068767_E30D_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
308	P1-070924 P1-068767_E30D_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
309	P1-070926 P1-068767_E30D_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLDDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAEDV**WGQGTMVTVSS
310	P1-070926 P1-068767_E30D_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
311	P1-070926 P1-068767_E30D_D102V HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
312	P1-070926	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	P1-068767_E30D_D102V LC	SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
313	P1-070928 P1-068767_D52N_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAFDD**WGQGTMVTVSS
314	P1-070928 P1-068767_D52N_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
315	P1-070928 P1-068767_D52N_E100fF HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
316	P1-070928 P1-068767_D52N_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
317	P1-070930 P1-068767_D52N_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GINWNSENIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAED**VWGQGTMVTVSS
318	P1-070930 P1-068767_D52N_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
319	P1-070930 P1-068767_D52N_D102V HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
320	P1-070930 P1-068767_D52N_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
321	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS**GFTLEDYAMH**WVRQAPGKGLEW VS**GIDWNSANIGYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAK**VPGYSGGWIDAED**VWGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
322	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGS SPFT**FGPGTKVDIK
323	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V HC IgG1.3	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
324	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
325	6-His-метка hVISTA-ECD	AFKVATPYSL YVCPEGQNVT LTCRLLGPVD KGHDVTFYKT WYRSSRGEVQ TCSERRPIRN LTFQDLHLHH GGHQAANTSH DLAQRHGLES ASDHHGNFSI TMRNLTLLDS GLYCCLVVEI RHHHSEHRVH GAMELQVQTG KDAPSNCVVY PSSSQESENI TAHHHHHHH
326	6-His-метка VISTA-ECD яванского макака	AFKVATLYSL YVCPEGQNVT LTCRVFGPVD KGHDVTFYKT WYRSSRGEVQ TCSERRPIRN LTFQDLHLHH GGHQAANTSH DLAQRHGLES ASDHHGNFSI TMRNLTLLDS GLYCCLVVEI RHHHSEHRVH GAMELQVQTG KDAPSSCVAY PSSSQESENI TAHHHHHHH
327	ДНК VH P1-069059	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGACCATATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
328	ДНК VL P1-069059	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
329	ДНК VH P1-069061	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAAATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
330	ДНК VL P1-069061	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
331	ДНК VH P1-069063	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAAATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA CGATGAATGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
332	ДНК VL P1-069063	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
333	ДНК VH P1-069065	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATG AAGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGACGACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
334	ДНК VL P1-069065	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
335	ДНК VH P1-069067	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAAATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA CGATGAATGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
336	ДНК VL P1-069067	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
337	ДНК VH P1-069069	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAAATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA CGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
338	ДНК VL P1-069069	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
339	ДНК VH P1-069071	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATG AAGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGAAGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
340	ДНК VL P1-069071	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
341	ДНК VH P1-069073	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATG AAGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAAATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
342	ДНК VL P1-069073	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
343	ДНК VH P1-069075	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGGACAGTGCTGAAATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
344	ДНК VL P1-069075	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
345	ДНК VH P1-069077	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAAGATG AAGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGACGAAATAGGCTATGCGGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
346	ДНК VL P1-069077	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
347	ДНК VH P1-068761	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
348	ДНК VL P1-068761	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
349	ДНК VH P1-068767	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
350	ДНК VL P1-068767	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
351	ДНК VH P1-068773	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGATAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
352	ДНК VL P1-068773	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
353	ДНК VH P1-068765	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGATGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
354	ДНК VL P1-068765	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
355	ДНК VH P1-061029	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
356	ДНК VL P1-061029	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
357	ДНК VH P1-068757	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
358	ДНК VL P1-068757	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
359	ДНК VH P1-068771	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTCATGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
360	ДНК VL P1-068771	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
361	ДНК VH P1-068775	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
362	ДНК VL P1-068775	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
363	ДНК VH P1-068769	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGATCACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
364	ДНК VL P1-068769	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
365	ДНК VH P1-068759	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
366	ДНК VL P1-068759	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
367	ДНК VH P1-068763	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
368	ДНК VL P1-068763	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
369	ДНК VH P1-061015	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
370	ДНК VL P1-061015	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
371	ДНК VH P1-068748	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
372	ДНК VL P1-068748	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
373	ДНК VH P1-068744	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
374	ДНК VL P1-068744	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
375	ДНК VH P1-068736	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTGATTGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACGA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
376	ДНК VL P1-068736	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
377	ДНК VH P1-068752	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAGAGATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
378	ДНК VL P1-068752	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
379	ДНК VH P1-068740	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTGATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACGA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
380	ДНК VL P1-068740	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
381	ДНК VH P1-068742	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTGATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAAGATTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
382	ДНК VL P1-068742	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
383	ДНК VH P1-068746	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATCACCACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
384	ДНК VL P1-068746	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
385	ДНК VH P1-068750	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGACT ATGACATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAGAGATATGGGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATGAGGAATTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
386	ДНК VL P1-068750	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
387	ДНК VH P1-068738	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCCATCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGGATGATGGAAGTAATCACTACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAAGATTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
388	ДНК VL P1-068738	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
389	ДНК VH P1-068754	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGACT ATGACATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAGAGATATGGGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTCACTCCGATTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
390	ДНК VL P1-068754	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
391	ДНК VH P1-070864	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
392	ДНК VL P1-070864	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
393	ДНК VH P1-070866	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
394	ДНК VL P1-070866	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
395	ДНК VH P1-070868	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
396	ДНК VL P1-070868	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
397	ДНК VH P1-070870	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
398	ДНК VL P1-070870	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
399	ДНК VH P1-070872	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
400	ДНК VL P1-070872	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
401	ДНК VH P1-070874	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
402	ДНК VL P1-070874	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
403	ДНК VH P1-070876	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
404	ДНК VL P1-070876	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
405	ДНК VH P1-070878	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
406	ДНК VL P1-070878	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
407	ДНК VH P1-070880	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
408	ДНК VL P1-070880	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
409	ДНК VH P1-070882	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
410	ДНК VL P1-070882	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
411	ДНК VH P1-070884	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
412	ДНК VL P1-070884	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
413	ДНК VH P1-070886	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
414	ДНК VL P1-070886	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
415	ДНК VH P1-070888	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
416	ДНК VL P1-070888	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
417	ДНК VH P1-070890	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
418	ДНК VL P1-070890	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
419	ДНК VH P1-070892	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
420	ДНК VL P1-070892	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
421	ДНК VH P1-070894	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
422	ДНК VL P1-070894	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
423	ДНК VH P1-070896	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
424	ДНК VL P1-070896	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
425	ДНК VH P1-070898	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
426	ДНК VL P1-070898	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
427	ДНК VH P1-070900	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
428	ДНК VL P1-070900	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
429	ДНК VH P1-070902	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
430	ДНК VL P1-070902	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
431	ДНК VH P1-070904	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
432	ДНК VL P1-070904	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
433	ДНК VH P1-070906	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
434	ДНК VL P1-070906	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
435	ДНК VH P1-070908	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
436	ДНК VL P1-070908	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
437	ДНК VH P1-070910	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
438	ДНК VL P1-070910	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
439	ДНК VH P1-070912	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
440	ДНК VL P1-070912	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
441	ДНК VH P1-070914	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
442	ДНК VL P1-070914	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
443	ДНК VH P1-070916	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
444	ДНК VL P1-070916	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
445	ДНК VH P1-070918	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
446	ДНК VL P1-070918	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
447	ДНК VH P1-070920	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
448	ДНК VL P1-070920	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
449	ДНК VH P1-070922	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
450	ДНК VL P1-070922	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
451	ДНК VH P1-070924	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
452	ДНК VL P1-070924	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
453	ДНК VH P1-070926	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
454	ДНК VL P1-070926	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
455	ДНК VH P1-070928	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
456	ДНК VL P1-070928	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
457	ДНК VH P1-070930	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
458	ДНК VL P1-070930	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
459	ДНК VH P1-070932	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
460	ДНК VL P1-070932	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
461	ДНК константной области тяжелой цепи IgG1.3	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCT TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGCGTCGAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
462	ДНК иллюстративной константной области легкой цепи	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
463	K16R T84A VH P1-068761	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
464	K16R VH P1-068761	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
465	T84A VH P1-068761	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
466	ДНК K16R T84A P1-068761	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGA AGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
467	K16R T84A VH P1-061029	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
468	K16R VH P1-061029	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
469	T84A VH P1-061029	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
470	ДНК K16R T84A VH P1-061029	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
471	K16R T84A VH P1-068767	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
472	K16R VH P1-068767	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
473	T84A VH P1-068767	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
474	ДНК K16R T84A VH P1-068767	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
475	K16R T84A VH P1-070868 (P1-068761_E55A)	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
476	K16R VH P1-070868	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
477	T84A VH P1-070868	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
478	ДНК K16R T84A VH P1-070868	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
479	K16R T84A VH P1-70906 (P1-068767 D52N)	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
480	K16R VH P1-70906	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
481	T84A VH P1-70906	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
482	ДНК K16R T84A VH P1-70906	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
483	K16R T84A VH P1-70908 (P1-068767 E55A)	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
484	K16R VH P1-70908	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
485	T84A VH P1-70908	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
486	ДНК K16R T84A VH P1-70908	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
487	K16R T84A VH P1-70916 (P1-068767 D52N E55A)	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
488	K16R VH P1-70916	EVQLVESGGGLVQPG**R**SLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
489	T84A VH P1-70916	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR**A**EDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
490	ДНК K16R T84A VH P1-70916	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGAGGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA AGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
491	VH P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
492	VL P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIK
493	HC P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
494	LC P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
495	ДНК VH P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
496	ДНК VL P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
497	ДНК HC P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCGA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
498	ДНК LC P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
499	K16R T84A VH P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
500	K16R VH P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
501	T84A VH P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
502	ДНК K16R T84A VH P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
503	VH P1-72002 (P1-061029_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
504	VL P1-72002 (P1-061029_F100fE)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIK
505	HC P1-72002 (P1-061029_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
506	LC P1-72002 (P1-061029_F100fE)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
507	ДНК VH P1-72002 (P1-061029_F100fE)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
508	ДНК VL P1-72002 (P1-061029_F100fE)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
509	ДНК HC P1-72002 (P1-061029_F100fE)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCGA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
510	ДНК LC P1-72002 (P1-061029_F100fE)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
511	K16R T84A VH P1-72002 (P1-061029_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
512	K16R VH P1-72002 (P1-061029 F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
513	T84A VH P1-72002 (P1-061029 F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMVTVSS
514	ДНК K16R T84A VH P1-72002 (P1-061029_F100fE)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
515	VH P1-72004 (P1-061029_V102D)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSS
516	VL P1-72004 (P1-061029_ V102D)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIK
517	HC P1-72004 (P1-061029_ V102D)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
518	LC P1-72004 (P1-061029_ V102D)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
519	ДНК VH P1-72004 (P1-061029_ V102D)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
520	ДНК VL P1-72004 (P1-061029_ V102D)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
521	ДНК HC P1-72004 (P1-061029_ V102D)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCGA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
522	ДНК LC P1-72004 (P1-061029_ V102D)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
523	K16R T84A VH P1-72004 (P1-061029_ V102D)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSS
524	K16R VH P1-72004 (P1-061029_ V102D)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSS
525	T84A VH P1-72004 (P1-061029_ V102D)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMVTVSS
526	ДНК K16R T84A VH P1-72004 (P1-061029_ V102D)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATT ATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGACTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
527	VH P1-72006 (P1-061029_Y32E)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
528	VL P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIK
529	HC P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
530	LC P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
531	ДНК VH P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
532	ДНК VL P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
533	ДНК HC P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCGA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
534	ДНК LC P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
535	K16R T84A VH P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
536	K16R VH P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
537	T84A VH P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
538	ДНК K16R T84A VH P1-72006 (P1-061029_ Y32E)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTT TGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
539	VH P1-72008 (P1-061029_Y32E_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
540	VL P1-72008 (P1-061029_ Y32E F100fE)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIK
541	HC P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
542	LC P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
543	ДНК VH P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
544	ДНК VL P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
545	ДНК HC P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAA GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCGA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
546	ДНК LC P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGC TCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
547	K16R T84A VH P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
548	K16R VH P1-72008 (P1-061029_ Y32E F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
549	T84A VH P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEW VSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMVTVSS
550	ДНК K16R T84A VH P1-72008 (P1-061029_ Y32E_F100fE)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAg GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCCTTGATGATG AGGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAgCTGAGGACACGGCCTTGTAT TACTGTGCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGA GGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
551	VH VISTA.4 41F11 С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISNSGSPIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPGWYFDLWGRGTLVTVSS
552	VL VK1 VISTA.4 41F11 С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSASGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRNNWPRTFGQGTKVEIK
553	VL VK2 VISTA.4 41F11 С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	MDMRVLAQLLGLLLLCFPGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK
554	VL VK3 VISTA.4 41F11 С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK
555	ДНК VH VISTA.4 41F11 С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGG TGTCCAGTGTCAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACC TTCAGTGACTATTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAATAGTGGTAGTCCCATATACT ACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTCCCGGGCTGGTACTTCGATC TCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCA
556	ДНК VL VK1 VISTA.4 С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	ATGGAAGCCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC AGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCC CAGCCAGGTTCAGTGCCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GCGTAACAACTGGCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA TCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
557	VL VK1 VISTA.4.A64G С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRNNWPRTFGQGTKVEIK
558	LC VISTA.4.A64G С сигнальной последовательностью, которая подчеркнута	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRNNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
559	VH VISTA.5	AVQLQESGPGLVRPSQSLSLTCTVTDYSITSDYAWNWIRQFPGSKLE WLGFIGYSGNTNYNPSLESRISITRHTSKNQFFLHLNSMTTEDTATY YCARSLYGGSHWYFDVWGAGTTVTVSS
560	VL VK1 VISTA.5	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRGSESVEYYGTILMQWYQQKPGQP PKLLIYGASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQ SRKVPWTFGGGTKLEIK
561	ДНК VH VISTA.5	GCTGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTGGCCTGGTGAGACCTTCTCA GTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGACTACTCAATCACCAGTG ATTATGCCTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAGCAAACTGGAG TGGCTGGGCTTCATAGGCTACAGTGGTAACACTAACTACAACCCATC TCTCGAAAGTCGAATCTCTATCACTCGACACACATCCAAGAACCAGT TCTTCCTGCACTTGAATTCTATGACTACTGAGGACACAGCCACATAT TACTGTGCAAGATCCCTCTACGGTGGTAGTCACTGGTACTTCGATGT CTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
562	ДНК VL VK1 VISTA.5	GACATTGTGCTCACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGG GCAGAGAGCCACCATCTCCTGCAGAGGCAGTGAAAGTGTTGAATATT ATGGCACAATTTTAATGCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCA CCCAAACTCCTCATCTATGGTGCATCCAACGTAGAATCTGGGGTCCC TGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACA TCCATCCTGTGGAGGAGGATGATATTGCAATGTATTTCTGTCAGCAA AGTAGGAAGGTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAAT CAAA
563	CDR1 P1-061029 с заменами	GFTX1X2DX3AMH, где X1 = D или L, X2 = E или D, X3 = E или Y
564	CDR2 P1-061029 с заменами	GIX4WX5SX6X7IGYADSVK, где X4 = D или N, X5 = D или N, X6 = D, E, H или A, X7 = D, E, H или N
565	CDR3 P1-061029 с заменами	VPGYSX8GWIDAX9DX10, где X8 = E, H или G, X9 = E, D или F, X10 = D, E или V
566	Эпитоп области 1 hVISTA	LGPVDKGHDVTF
567	Эпитоп области 2 hVISTA	RRPIRNLTFQDL
568	Эпитоп области 3 hVISTA	VVEIRHHHSEHRVHGA
569	VL P1-061015 с заменой T85V	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA**V**YCQQYNSY PYTFGQGTKLEIK
570	VH P1-077835 (P1-068744 E31S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSS
571	ДНК VH P1-077835 (P1-068744 E31S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
572	VL P1-077835 (P1-068744 E31S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
573	ДНК VL P1-077835 (P1-068744 E31S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
574	VH P1-077837 (P1-068744 H50I)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSS
575	ДНК VH P1-077837 (P1-068744 H50I)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
576	VL P1-077837 (P1-068744 H50I)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
577	ДНК VL P1-077837 (P1-068744 H50I)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
578	VH P1-077839 (P1-068744 E59Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSS
579	ДНК VH P1-077839 (P1-068744 E59Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
580	VL P1-077839 (P1-068744 E59Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
581	ДНК VL P1-077839 (P1-068744 E59Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
582	VH P1-077841 (P1-068744 E100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDEWGQGTLVTVSS
583	ДНК VH P1-077841 (P1-068744 E100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
584	VL P1-077841 (P1-068744 E100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
585	ДНК VL P1-077841 (P1-068744 E100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
586	VH P1-077843 (P1-068744 E102Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDYWGQGTLVTVSS
587	ДНК VH P1-077843 (P1-068744 E102Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
588	VL P1-077843 (P1-068744 E102Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
589	ДНК VL P1-077843 (P1-068744 E102Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
590	VH P1-077845 (P1-068744 E31S H50I)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSS
591	ДНК VH P1-077845 (P1-068744 E31S H50I)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
592	VL P1-077845 (P1-068744 E31S H50I)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
593	ДНК VL P1-077845 (P1-068744 E31S H50I)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
594	VH P1-077847 (P1-068744 H50I E59Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSS
595	ДНК VH P1-077847 (P1-068744 H50I E59Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
596	VL P1-077847 (P1-068744 H50I E59Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
597	ДНК VL P1-077847 (P1-068744 H50I E59Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
598	VH P1-077849 (P1-068744 E59Y E100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDEWGQGTLVTVSS
599	ДНК VH P1-077849 (P1-068744 E59Y E100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
600	VL P1-077849 (P1-068744 E59Y E100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
601	ДНК VL P1-077849 (P1-068744 E59Y E100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
602	VH P1-077851 (P1-068744 E100S E102Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
603	ДНК VH P1-077851 (P1-068744 E100S E102Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
604	VL P1-077851 (P1-068744 E100S E102Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
605	ДНК VL P1-077851 (P1-068744 E100S E102Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
606	VH P1-077853 (P1-068744 E31S E102Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDYWGQGTLVTVSS
607	ДНК VH P1-077853 (P1-068744 E31S E102Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
608	VL P1-077853 (P1-068744 E31S E102Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
609	ДНК VL P1-077853 (P1-068744 E31S E102Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
610	VH P1-077855 (P1-068744 E31S E59Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDEWGQGTLVTVSS
611	ДНК VH P1-077855 (P1-068744 E31S E59Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
612	VL P1-077855 (P1-068744 E31S E59Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
613	ДНК VL P1-077855 (P1-068744 E31S E59Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
614	VH P1-077857 (P1-068744 E31S E100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDEWGQGTLVTVSS
615	ДНК VH P1-077857 (P1-068744 E31S E100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
616	VL P1-077857 (P1-068744 E31S E100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
617	ДНК VL P1-077857 (P1-068744 E31S E100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
618	VH P1-077859 (P1-068744 H50I E100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDEWGQGTLVTVSS
619	ДНК VH P1-077859 (P1-068744 H50I E100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACGA GTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
620	VL P1-077859 (P1-068744 H50I E100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
621	ДНК VL P1-077859 (P1-068744 H50I E100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
622	VH P1-077861 (P1-068744 H50I E102Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDYWGQGTLVTVSS
623	ДНК VH P1-077861 (P1-068744 H50I E102Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
624	VL P1-077861 (P1-068744 H50I E102Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
625	ДНК VL P1-077861 (P1-068744 H50I E102Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
626	VH P1-077863 (P1-068744 E59Y E102Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEW VAHIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYESYYFDYWGQGTLVTVSS
627	ДНК VH P1-077863 (P1-068744 E59Y E102Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGAGT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
628	VL P1-077863 (P1-068744 E59Y E102Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
629	ДНК VL P1-077863 (P1-068744 E59Y E102Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
630	VH P1-077865 (P1-068748 H31S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
631	ДНК VH P1-077865 (P1-068748 H31S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
632	VL P1-077865 (P1-068748 H31S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
633	ДНК VL P1-077865 (P1-068748 H31S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
634	VH P1-077867 (P1-068748 H32Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
635	ДНК VH P1-077867 (P1-068748 H32Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
636	VL P1-077867 (P1-068748 H32Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
637	ДНК VL P1-077867 (P1-068748 H32Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
638	VH P1-077869 (P1-068748 D57K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
639	ДНК VH P1-077869 (P1-068748 D57K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
640	VL P1-077869 (P1-068748 D57K)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
641	ДНК VL P1-077869 (P1-068748 D57K)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
642	VH P1-077871 (P1-068748 D58Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
643	ДНК VH P1-077871 (P1-068748 D58Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACTACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
644	VL P1-077871 (P1-068748 D58Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
645	ДНК VL P1-077871 (P1-068748 D58Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
646	VH P1-077873 (P1-068748 D100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
647	ДНК VH P1-077873 (P1-068748 D100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
648	VL P1-077873 (P1-068748 D100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
649	ДНК VL P1-077873 (P1-068748 D100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
650	VH P1-077875 (P1-068748 H31S H32Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
651	ДНК VH P1-077875 (P1-068748 H31S H32Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
652	VL P1-077875 (P1-068748 H31S H32Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
653	ДНК VL P1-077875 (P1-068748 H32Y D57K)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
654	VH P1-077877 (P1-068748 H32Y D57K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
655	ДНК VH P1-077877 (P1-068748 H32Y D57K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
656	VL P1-077877 (P1-068748 H32Y D57K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
657	ДНК VL P1-077877 (P1-068748 H32Y D57K)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
658	VH P1-077879 (P1-068748 D57K D58Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
659	ДНК VH P1-077879 (P1-068748 D57K D58Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
660	VL P1-077879 (P1-068748 D57K D58Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
661	ДНК VL P1-077879 (P1-068748 D57K D58Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
662	VH P1-077881 (P1-068748 D58Y D100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
663	ДНК VH P1-077881 (P1-068748 D58Y D100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACTACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
664	VL P1-077881 (P1-068748 D58Y D100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
665	ДНК VL P1-077881 (P1-068748 D58Y D100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
666	VH P1-077883 (P1-068748 H31S D57K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
667	ДНК VH P1-077883 (P1-068748 H31S D57K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
668	VL P1-077883 (P1-068748 H31S D57K)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
669	ДНК VL P1-077883 (P1-068748 H31S D57K)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
670	VH P1-077885 (P1-068748 H31S D58Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
671	ДНК VH P1-077885 (P1-068748 H31S D58Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACTACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
672	VL P1-077885 (P1-068748 H31S D58Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
673	ДНК VL P1-077885 (P1-068748 H31S D58Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
674	VH P1-077887 (P1-068748 H31S D100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
675	ДНК VH P1-077887 (P1-068748 H31S D100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
676	VL P1-077887 (P1-068748 H31S D100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
677	ДНК VL P1-077887 (P1-068748 H31S D100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
678	VH P1-077889 (P1-068748 H32Y D58Y)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYDSYYFDYWGQGTLVTVSS
679	ДНК VH P1-077889 (P1-068748 H32Y D58Y)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACTACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
680	VL P1-077889 (P1-068748 H32Y D58Y)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
681	ДНК VL P1-077889 (P1-068748 H32Y D58Y)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
682	VH P1-077891 (P1-068748 H32Y D100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
683	ДНК VH P1-077891 (P1-068748 H32Y D100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACT ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
684	VL P1-077891 (P1-068748 H32Y D100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
685	ДНК VL P1-077891 (P1-068748 H32Y D100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
686	VH P1-077893 (P1-068748 D57K D100S)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHAMHWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
687	ДНК VH P1-077893 (P1-068748 D57K D100S)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACC ATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
688	VL P1-077893 (P1-068748 D57K D100S)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQYNS YPYTFGQGTKLEIK
689	ДНК VL P1-077893 (P1-068748 D57K D100S)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGT TACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
690	CDR1 на основе P1-061015 и P1-068744	GFTFSX$_1$YAMH, где X$_1$ представляет собой E или S
691	CDR2 на основе P1-061015 и P1-068744	X$_2$IWYDGSNKYX$_3$ADSVKG, где X$_2$ представляет собой H или I, и X$_3$ представляет собой E или Y
692	CDR3 на основе P1-061015 и P1-068744	DSGFYX$_4$SYYFDX$_5$, где X$_4$ представляет собой E или S и X$_5$ представляет собой E или Y
693	CDR1 на основе P1-061015 и P1-068748	GFTFSX$_1$X$_2$AMH, где X$_1$ представляет собой H или S, и X$_2$ представляет собой H или Y
694	CDR2 на основе P1-061015 и P1-068748	IIWYDGSNX$_3$X$_4$YADSVKG, где X$_3$ представляет собой D или K, и X$_4$ представляет собой D или Y
695	CDR3 на основе P1-061015 и P1-068748	DSGFYX$_5$SYYFDY, где X$_5$ представляет собой D

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело, которое специфически связывается с VISTA человека (hVISTA), при этом антитело было сконструировано путем замены 1-5 аминокислот глутаминовой кислоты (E), аспарагиновой кислоты (D) или гистидина (H) в CDR VH антитела P1-068744 или антитела P1-068748 с аминокислотным остатком, встречающемся в том же самом положении в антителе P1-061015, при этом аминокислотная последовательность CDR 1 HV, CDR2 VH и CDR3 VH выделенного антитела, рассматриваемого как целое, отличается от аминокислотной последовательности антитела P1-061015.

2. Выделенное антитело по п. 1, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH P1-061015 или его вариант, содержащий от 1 до 3 или от 1 до 2 аминокислотных различий в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH по сравнению с антителом P1-061015.

3. Выделенное антитело по п. 2, при этом ни одна отдельная CDR VH не содержит более 2 аминокислотных различий по сравнению с соответствующей CDR VH P1-061015.

4. Выделенное антитело по п. 2 или п. 3, где аминокислотные различия включают замены аминокислотного остатка в P1-061015 на остаток глутаминовой кислоты (E), остаток аспарагиновой кислоты (D) или остаток гистидина (H).

5. Выделенное антитело по любому из пп. 2-4, при этом антитело содержит

- CDR1 VH, содержащую GFTFSX$_1$X$_2$AMH, где X$_1$ представляет собой E, H или S, и X$_2$ представляет собой H или Y;

- CDR2 VH, содержащую X$_3$IWYDGSNX$_4$X$_5$X$_6$ADSVKG, где X$_3$ представляет собой H или I, X$_4$ представляет собой D или K; X$_5$ представляет собой D или Y, и X$_6$ представляет собой E или Y; и/или

- CDR3 VH, содержащую DSGFYX$_7$SYYFDX$_8$, где X$_7$ представляет собой D, E или S, и X$_8$ представляет собой E или Y.

6. Антитело по любому из пп. 2-4, при этом антитело содержит

- CDR1 VH, содержащую GFTFSX$_1$YAMH, где X$_1$ представляет собой E или S;

- CDR2 VH, содержащую X$_2$IWYDGSNKYX$_3$ADSVKG, где X$_2$ представляет собой H или I, и X$_2$ представляет собой E или Y; и/или

- CDR3 VH, содержащую DSGFYX$_4$SYYFDX$_5$, где X$_4$ представляет собой E или S, и X$_5$ представляет собой E или Y.

7. Антитело по любому из пп. 2-4, при этом антитело содержит

- CDR1 VH, содержащую GFTFSX$_1$X$_2$AMH, где X$_1$ представляет собой H или S, и X$_2$ представляет собой H или Y;

- CDR2 VH, содержащую IIWYDGSNX$_3$X$_4$YADSVKG, где X$_3$ представляет собой D или K, и X$_4$ представляет собой D или Y; и/или

- CDR3 VH, содержащую DSGFYX$_5$SYYFDY, где X$_5$ представляет собой D или S.

8. Выделенное антитело по любому из пп. 1-7, при этом антитело содержит VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

9. Выделенное антитело по любому из пп. 1-7, при этом антитело содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3 P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S.

10. Выделенное антитело по любому из пп. 8 или 9, при этом антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из VL P1-061015.

11. Выделенное антитело по любому из пп. 1-10, при этом антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-

068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S;

или

содержит VH P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами.

12. Выделенное антитело по любому из пп. 1-10, при этом антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S;

или

содержит VH P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-

068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, модифицированную 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотными заменами в каркасных областях.

13. Выделенное антитело по любому из пп. 1-12, при этом антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности P1-061015.

14. Выделенное антитело по п. 13, при этом антитело содержит VL P1-061015.

15. Выделенное антитело по п. 13, при этом антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность VL P1-061015, модифицированную заменой T85V.

16. Выделенное антитело по любому из пп. 1-15, при этом антитело содержит константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182, 183 или 184.

17. Выделенное антитело по любому из пп. 1-15, при этом антитело содержит LC P1-061015 или LC P1-061015, модифицированные заменой T85V.

18. Выделенное антитело по любому из пп. 1-17, при этом антитело связывается в богатой гистидином области hVISTA или вблизи нее, такой как богатом гистидином участке β-листа.

19. Выделенное антитело по п. 18, при этом антитело связывается в богатой гистидином области hVISTA или вблизи нее, такой как богатом гистидином участке β-листа, в условиях, характеризующихся pH 6,0-6,5.

20. Выделенное антитело по любому из пп. 1-19, при этом антитело конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с hVISTA с одним или несколькими антителами, описанными в данном документе, например, содержащими VH и VL P1-061015, P1-068744, P1-068748, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S), как определено, например, посредством анализа конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа, с применением биослойной

интерферометрии (BLI), описанного в примерах, или как определено посредством конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа, с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR), как описано в примерах.

21. Выделенное антитело по любому из пп. 1-20, при этом антитело связывается с эпитопом группы A, как определено, например, посредством анализа конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа, с применением биослойной интерферометрии (BLI), описанного в примерах.

22. Выделенное антитело по любому из пп. 1-21, при этом антитело в значительной степени не связывается с hVISTA, модифицированным таким образом, что один или несколько из следующих аминокислотных остатков были мутированы: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127, например, как определено посредством мутационного анализа дрожжей, описанного в примерах.

23. Выделенное антитело (Ab) по любому из пп. 1-22, которое специфически связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5 (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом Ab:

- ингибирует взаимодействие между hVISTA и (a) T-клетками и/или (b) PSGL-1 (например, ингибирует взаимодействие между H153 и H154 hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и тирозины Y46 и Y48 PSGL-1) и/или (c) VSIG-3;
- усиливает активацию T-клеток, например, посредством усиления пролиферации T-клеток; усиления продуцирования IFN-γ T-клетками; и/или стимуляции опосредованной T-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB;
- приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или все) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA (SEQ ID NO: 2);
- связывается с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- приводится в контакт с H121, H122 и/или H123 зрелого hVISTA (расстояние 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;

- связывается с областью 1: $_{57}$LGPVDKGHDVTF$_{68}$ (SEQ ID NO: 566); областью 2: $_{86}$RRPIRNLTFQDL$_{97}$ (SEQ ID NO: 567); и областью 3: $_{148}$VVEIRHHHSEHRVHGAME$_{165}$ (SEQ ID NO: 568) hVISTA, содержащего SEQ ID NO: 1, и при этом необязательно связывание является наиболее сильным с областью 2, как определено посредством MS-HDX, как описано в примерах;
- конкурирует за связывание с hVISTA (двусторонняя конкуренция) с одним или несколькими антителами, описанными в данном документе, например, P1-061015, P1-068744, P1-068748, P1-061029, P1-068761, P1-068767 и VISTA.4;
- приводится в контакт с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, расположенных в CDR1, CDR2 или CDR3 VH;
- характеризуется низким опосредованным мишенью распределением лекарственного средства, что приводит к среднему времени удержания (MRT), составляющему по меньшей мере 100, 200, 300, 400, 500, 600 или 700 часов, как измерено, например, как описано в примерах;
- накапливается предпочтительно в опухолевых тканях по сравнению с легкими, печенью и селезенкой у мышей с нокином по hVISTA, несущих опухоли MC38; и/или
- накапливается предпочтительно в опухолевых тканях по сравнению с легкими, печенью и селезенкой у субъекта, которому вводили антитело.

24. Выделенное антитело (Ab) по любому из пп. 1-23, которое специфически связывается с hVISTA в кислых условиях, например, при pH 6,5, со значением K_D (и/или k_{off}), которое по меньшей мере в 10 раз ниже, в 100 раз ниже или в 1000 раз ниже, чем его значение K_D или k_{off} связывания с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH (как измерено, например, посредством одного из анализов, описанных в примерах), при этом Ab:

- специфически связывается с hVISTA, например, богатой гистидином областью ECD или полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 под SEQ ID NO: 2, при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;
- характеризуется отсутствием специфического связывания с hVISTA, например, богатой гистидином областью ECD или полипептидом, содержащим аминокислотные остатки 35-127 под SEQ ID NO: 2, при физиологическом значении pH или нейтральном значении pH, например, pH 7,4 или pH 7,0;
- специфически связывается с VISTA яванского макака, например, богатой гистидином областью ECD, при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;

- характеризуется отсутствием значительного связывания с VISTA яванского макака, например, богатой гистидином области ECD, при физиологическом значении pH или нейтральном значении pH, например, pH 7,4 или pH 7,0;
- характеризуется сниженным связыванием с hVISTA-ECD, содержащим замену в одной или нескольких из следующих аминокислот: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127 по сравнению с hVISTA ECD, содержащим SEQ ID NO: 2;
- перекрестно конкурирует за связывание с hVISTA с P1-061015, P1-068744 и/или P1-068748;
- ингибирует связывание hVISTA с Т-клетками человека, экспрессирующими VISTA (например, наивными или активированными Т-клетками) при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5;
- ингибирует связывание hVISTA с PSGL-1 при кислом значении pH, например, pH 6,0 или pH 6,5 (например, ингибированием взаимодействия между H153 и H154 hVISTA, содержащим SEQ ID NO: 1, и тирозины в Y46 и Y48 PSGL-1), при этом PSGL-1 присутствует с сиалилированным антигеном Lewis X или без него, и при этом тирозины предпочтительно представляют собой сульфотирозины;
- характеризуется средним временем удержания (MRT), составляющим по меньшей мере 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 600 или 700 часов (например, по меньшей мере 350 часов) у яванских макак, измеренным, например, как описано в примерах;
- стимулирует активацию Т-клеток, например, посредством повышения пролиферации Т-клеток; повышения продуцирования IFN-γ Т-клетками; и/или стимуляции опосредованной Т-клеточным рецептором передачи сигналов с участием NF-kB;
- ингибирует опосредованную VISTA межклеточную адгезию;
- специфически связывается с hVISTA в образцах опухолевых клеток человека или образцах воспаленной ткани человека, которые экспрессируют VISTA;
- приводится в контакт с hVISTA посредством одного или нескольких (например, по меньшей мере 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 или все) энергетически важных контактных остатков Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 или S124, как определено, например, с использованием дисплея поверхности дрожжей и анализа NGS, описанных в примерах; и при этом нумерация соответствует зрелому hVISTA (SEQ ID NO: 2);
- связывается с областью 1 hVISTA: $_{57}$LGPVDKGHDVTF$_{68}$ (SEQ ID NO: 566); областью 2: $_{86}$RRPIRNLTFQDL$_{97}$ (SEQ ID NO: 567); и областью 3:

$_{148}$VVEIRHHHSEHRVHGAME$_{165}$ (SEQ ID NO: 568), содержащей SEQ ID NO: 1, и при этом необязательно связывание является наиболее сильным с областью 2, как определено посредством MS-HDX, как описано в примерах;

- связывается с участком богатого гистидином β-листа hVISTA, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах;
- приводится в контакт с H121, H122 и/или H123 зрелого hVISTA (расстояние 4,0 ангстрем (Å) или меньше), например, посредством водородных связей, как определено, например, посредством кристаллографии, как описано, например, в примерах; и/или
- приводится в контакт с hVISTA посредством по меньшей мере одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, расположенных в CDR1, CDR2 или CDR3 VH.

25. Выделенное антитело по любому из пп. 1-24, при этом антитело характеризуется изоэлектрической точкой (pI) от 6,5 до 6,8, как измерено, например, посредством icIEF.

26. Выделенное антитело по любому из пп. 1-25, которое представляет собой антитело на основе IgG.

27. Выделенное антитело по п. 26, которое представляет собой антитело на основе IgG1, IgG2 или IgG4 (IgG4 необязательно с S228P).

28. Выделенное антитело по любому из пп. 1-27, при этом антитело представляет собой лишенное эффекторной функции антитело, например, лишенное функции ADCC и/или CDC, и/или антитело, которое в значительной степени не связывается с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII.

29. Выделенное антитело по п. 28, при этом константная область содержит 1-5 мутаций в константной области тяжелой цепи дикого типа, которые приводят к снижению эффекторной функции антитела и/или способности связываться с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII, по сравнению с соответствующей константной областью тяжелой цепи дикого типа.

30. Выделенное антитело по любому из пп. 1-29, при этом константная область антитела представляет собой IgG1.3, IgG1.1 или представляет собой IgG1 с заменой P238K (например, IgG1.P238K).

31. Выделенное антитело по любому из пп. 1-30, при этом антитело характеризуется эффекторной функцией и/или связывается с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII.

32. Выделенное антитело по п. 31, при этом антитело является афукозилированным (например, афукозилированное антитело на основе IgG1).

33. Выделенное антитело по п. 31 или п. 32, при этом константная область содержит 1-5 мутаций, которые приводят к повышению эффекторной функции антитела и/или способности связываться с одним или несколькими FcγR, например, FcγRIII, по сравнению с соответствующей константной областью дикого типа.

34. Выделенное антитело по любому из пп. 1-33, которое представляет собой полноразмерное антитело или антитело, содержащее полноразмерную тяжелую цепь (с С-концевым лизином или без него) и полноразмерную легкую цепь.

35. Выделенное антитело по любому из пп. 1-33, которое представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела.

36. Выделенное антитело по любому из пп. 1-35, которое представляет собой мультимерное (например, димерное или тримерное) антитело.

37. Выделенное антитело по любому из пп. 1-36, которое связано (например, ковалентно) с другой молекулой.

38. Выделенное антитело по п. 37, при этом другая молекула представляет собой метку.

39. Выделенное антитело по п. 37 или п. 38, при этом другая молекула представляет собой пептид.

40. Выделенное антитело по любому из пп. 1-39, которое представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) или активируемое антитело.

41. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-40.

42. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела по любому из пп. 1-40.

43. Композиция, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь антитела по любому из пп. 1-40, и нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь антитела.

44. Клетка, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту по любому из пп. 41-43.

45. Способ получения антитела, включающий культивирование клетки по п. 44 в условиях, при которых экспрессируется антитело.

46. Композиция, содержащая выделенное антитело, нуклеиновую кислоту, композицию или клетку по любому из пп. 1-40 и фармацевтически приемлемый носитель.

47. Композиция по п. 46, содержащая второе терапевтическое средство.

48. Композиция по п. 47, при этом второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство или химиотерапевтическое средство.

49. Композиция по п. 48, при этом второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство, которое является антагонистом иммуносупрессорной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.

50. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции или выделенного антитела по любому из пп. 1-40, которое стимулирует иммунный ответ и/или представляет собой антагонистическое антитело к VISTA.

51. Способ по п. 50, при этом у субъекта имеются положительные в отношении VISTA клетки, например, в раковой опухоли.

52. Способ по п. 51, при этом положительные в отношении VISTA клетки представляют собой положительные в отношении VISTA инфильтрирующие лимфоциты (например, Т-клетки) или миеломоноциты.

53. Способ по любому из пп. 50-52, при этом субъекта сначала тестируют на наличие положительных в отношении VISTA клеток в опухоли.

54. Способ по любому из пп. 50-53, при этом способ дополнительно включает введение второго средства терапии.

55. Способ по п. 54, при этом второе средство терапии представляет собой химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство или введение второго средства.

56. Способ по п. 55, при этом второе терапевтическое средство представляет собой второе средство, а второе средство представляет собой иммуностимулирующее средство или химиотерапевтическое средство.

57. Способ по п. 55, при этом второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство, которое является антагонистом иммуносупрессорной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.

58. Способ лечения инфекционного заболевания (например, вирусного заболевания) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного антитела по любому из пп. 1-40, при этом антитело приводит к стимуляции иммунного ответа и/или представляет собой антагонист VISTA.

59. Способ лечения воспаления, воспалительного состояния и аутоиммунного заболевания, реакции «трансплантат против хозяина» или заболевания, для которого полезным

может быть снижение иммунного ответа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного антитела по любому из пп. 1-40, при этом антитело приводит к ингибированию иммунного ответа, например, активации Т-клеток, или представляет собой агонист VISTA.

60. Способ по любому из пп. 50-59, при этом антитело, которое связывается с hVISTA, представляет собой антитело по любому из пп. 1-40.

61. Способ улучшения противоопухолевой эффективности антитела (Ab), которое специфически связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), включающий:

a. получение АТ P1-061015, P1-068744 или P1-068748;

b. замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи АТ другим аминокислотным остатком (например, остатком глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, или в случае P1-06844 и P1-06848 соответствующим остатком P1-061015), при этом 1-5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD;

c. определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), более высокой аффинностью в отношении hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше по сравнению с АТ из (a); и

d. повторение этапов (a)-(c) в течение количества раундов, достаточного для получения Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше.

62. Способ улучшения противоопухолевой эффективности антитела (Ab), которое специфически связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), включающий:

a. получение АТ P1-061015, P1-068744 или P1-068748;

b. получение библиотеки вариантов АТ из (a), при этом каждый вариант содержит замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи АТ другим аминокислотным остатком (например, остатком глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или гистидина, или в случае P1-06844 и P1-06848 соответствующим остатком P1-061015), при этом 1-5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD;

c. отбор АТ из библиотеки вариантов (b), которые связываются с hVISTA-ECD при pH 6,5 или меньше со значением K_D, составляющим 10^{-7} М или меньше; и

d. необязательно тестирование противоопухолевой эффективности антител (c) в опухолевой модели.

63. Способ повышения эффективности антител, которые связываются с VISTA человека (hVISTA), включающий повышение количества остатков аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и/или гистидина в одном или нескольких CDR VH AT P1-061015, P1-068744 или P1-068748 для усиления связывания антитела с hVISTA при кислом значении pH.

64. Способ по любому из пп. 61-63, дополнительно включающий контротбор тех антител, которые связывают VISTA при физиологическом значении pH.

65. Способ по любому из пп. 61-64, дополнительно включающий отбор антител, которые являются либо антагонистом VISTA, либо агонистом VISTA.

66. Способ по любому из пп. 61-65, дополнительно включающий отбор тех антител, которые приводят к ингибированию взаимодействия между VISTA и корецептором VISTA (например, PSGL-1 и/или VSIG-3) и/или взаимодействия между VISTA и Т-клетками или миеломоноцитами.

67. Способ по любому из пп. 61-66, дополнительно включающий отбор антител, которые характеризуются одним или несколькими свойствами антител P1-068744 или P1-068748.

68. Способ улучшения противоопухолевой эффективности антитела (Ab), которое специфически связывается с внеклеточным доменом VISTA человека (hVISTA-ECD), включающий:

a. получение AT P1-061015, P1-068744 или P1-068748;

b. замену от 1 до 5 аминокислотных остатков в тяжелой или легкой цепи, например, CDR AT другим аминокислотным остатком, при этом, например, от 1 до 5 аминокислотных остатков являются контактными остатками с hVISTA-ECD, например, один или несколько аминокислотных остатков 31, 32, 50, 57, 58, 59, 100 или 102;

c. определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), более высокой аффинностью в отношении hVISTA-ECD при pH 6,5, чем при pH 7,0, и/или определение того, характеризуется ли Ab, полученное в (b), аналогичной или более высокой аффинностью при pH 6,5 по сравнению с антителом из (a) и/или более низкой аффинностью при pH 7,0 по сравнению с антителом (a); и

d. повторение этапов (a)-(c) в течение количества раундов, достаточного для получения Ab, которое связывается с hVISTA-ECD при pH 6,5 со значением K_D, составляющим 10^{-7} M

или меньше, и связывается с hVISTA-ECD при pH 7,0 со значением K_D, составляющим 10^{-6} M или больше.

69. Способ обнаружения VISTA в образце, включающий приведение образца в контакт с антителом к VISTA по любому из пп. 1-40.

70. Антитело, композиция или способ по любому из пп. 1-69, при этом антитело приводит к ингибированию взаимодействия между внеклеточным доменом (ECD) hVISTA и PSGL-1.

71. Антитело, композиция или способ по любому из пп. 1-70, при этом антитело конкурирует за связывание с ECD hVISTA с антителом, описанным в данном документе (например, с применением BLI, описанного в данном документе).

72. Антитело, композиция или способ по любому из пп. 1-71, при этом антитело взаимодействует с гистидиновой триадой (H121, 122 и 123 зрелого hVISTA), как определено посредством рентгеновской кристаллографии, например, как определено в данном документе.

73. Способ избирательного нацеливания АТ к VISTA на опухоль у субъекта, включающий введение человеку, у которого имеется по меньшей мере одна опухоль, Ab, которое специфически связывается с VISTA человека в кислых условиях.

74. Способ по п. 73, при этом АТ к VISTA АТ накапливается предпочтительно в опухолевых клетках по сравнению с миелоидными клетками, по сравнению с клетками крови и/или по сравнению с клетками печени, легких и селезенки.

75. Способ по п. 73 или п. 74, при этом АТ к VISTA накапливается до уровней, по меньшей мере в два раза превышающих уровни в опухоли по сравнению с кровью через 24-51 час после введения АТ субъекту.

76. Способ по любому из пп. 73-75, при этом АТ к VISTA не накапливается значительно больше в печени или легких по сравнению с кровью субъекта.

77. Способ по любому из пп. 73-76, при этом АТ к VISTA, как было показано, накапливается у мышей с нокином по VISTA предпочтительно в опухолях по сравнению с кровью.

78. Способ по любому из пп. 73-77, при этом накопление АТ к VISTA в опухоли сохраняется с течением времени, например, по меньшей мере, до 51 часа после введения субъекту АТ к VISTA.

79. Способ по любому из пп. 73-78, при этом накопление АТ к VISTA у субъекта определяют путем введения субъекту антител, меченных PET-меткой.

80. Способ по любому из пп. 73-79, при этом АТ к VISTA специфически связывается с VISTA при pH 6,5, но незначительно при pH 7,0.

81. Способ по любому из пп. 73-80, при этом АТ к VISTA предпочтительно накапливается в опухолевой ткани мышей с нокином по hVISTA, несущих опухоли MC-38, по сравнению с кровью и/или по сравнению с легкими, печенью и селезенкой.

82. Способ по любому из пп. 73-81, при этом АТ к VISTA представляет собой любое из VISTA.4, P1-061015, P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, необязательно в случае P1-061029 или его производных, при этом VH содержит одну или обе замены K16R и T84A, и необязательно в случае P1-061015 или его производных, при этом VL содержит замену T85V.

83. Выделенное антитело, которое специфически связывается с VISTA человека (hVISTA) в кислых условиях, например, при pH 6,5 со значением K_D (и/или k_{off}), которое по меньшей мере в 10 раз меньше, в 100 раз меньше или в 1000 раз меньше, чем его значение K_D или k_{off} связывания с hVISTA при нейтральном или физиологическом значении pH, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR), как описано в Примере 30 в данном документе, необязательно при этом АТ к VISTA представляет собой (a) антитело по любому из пп. 1-40, или (b) при этом антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепи любого из антител: VISTA.4, P1-061015, P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, необязательно в случае P1-061029 или его производных, при этом VH содержит одну или обе замены K16R и T84A, и необязательно в случае P1-061015 или его производных, при этом VL содержит замену T85V.

84. Выделенное антитело, которое специфически связывается с VISTA человека (hVISTA), при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с клеткой, с которой связывается hVISTA, например, с клеткой, экспрессирующей PSGL-1 человека, при этом связывание определяют в соответствии с протоколом, описанным в Примере 31 в данном документе, необязательно при этом АТ к VISTA представляет собой (a) антитело по любому из пп. 1-40 или (b) при этом антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепи любого из антител: VISTA.4, P1-061016, P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S, необязательно в случае P1-061029 или его производных, при этом VH содержит одну или обе замены K16R и T84A, и необязательно в случае P1-061015 или его производных, при этом VL содержит замену T85V.

85. Выделенное антитело по п. 84, при этом клетка, с которой связывается hVISTA, представляет собой лейкоцит человека, PBMC человека или Т-клетку человека, при этом эту клетку стимулируют в течение 72-96 часов посредством стимуляции гранулами, направленными против CD3/CD28, и при этом hVISTA по протоколу связывания представляет собой мультимер VISTA или химерный белок VISTA-Fc.

86. Выделенное антитело по п. 84 или п. 85, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с клеткой на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.

87. Выделенное антитело по любому из пп. 84-86, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA на первой клетке с VSIG-3 человека на второй клетке, при этом вторая клетка представляет собой клетку, экспрессирующую VSIG-3 человека, и при этом связывание от первой до второй клетки определяют в соответствии с протоколом, изложенным в Примере 31.

88. Выделенное антитело по п. 87, при этом первая клетка представляет собой клетку HEK293, эктопически экспрессирующую hVISTA; вторая клетка представляет собой клетку CHO, эктопически экспрессирующую VSIG-3 человека, и при этом hVISTA, экспрессируемая первой клеткой, представляет собой мультимер VISTA или химерный белок VISTA-Fc.

89. Выделенное антитело по п. 87 или п. 88, при этом антитело ингибирует связывание первой клетки со второй клеткой на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.

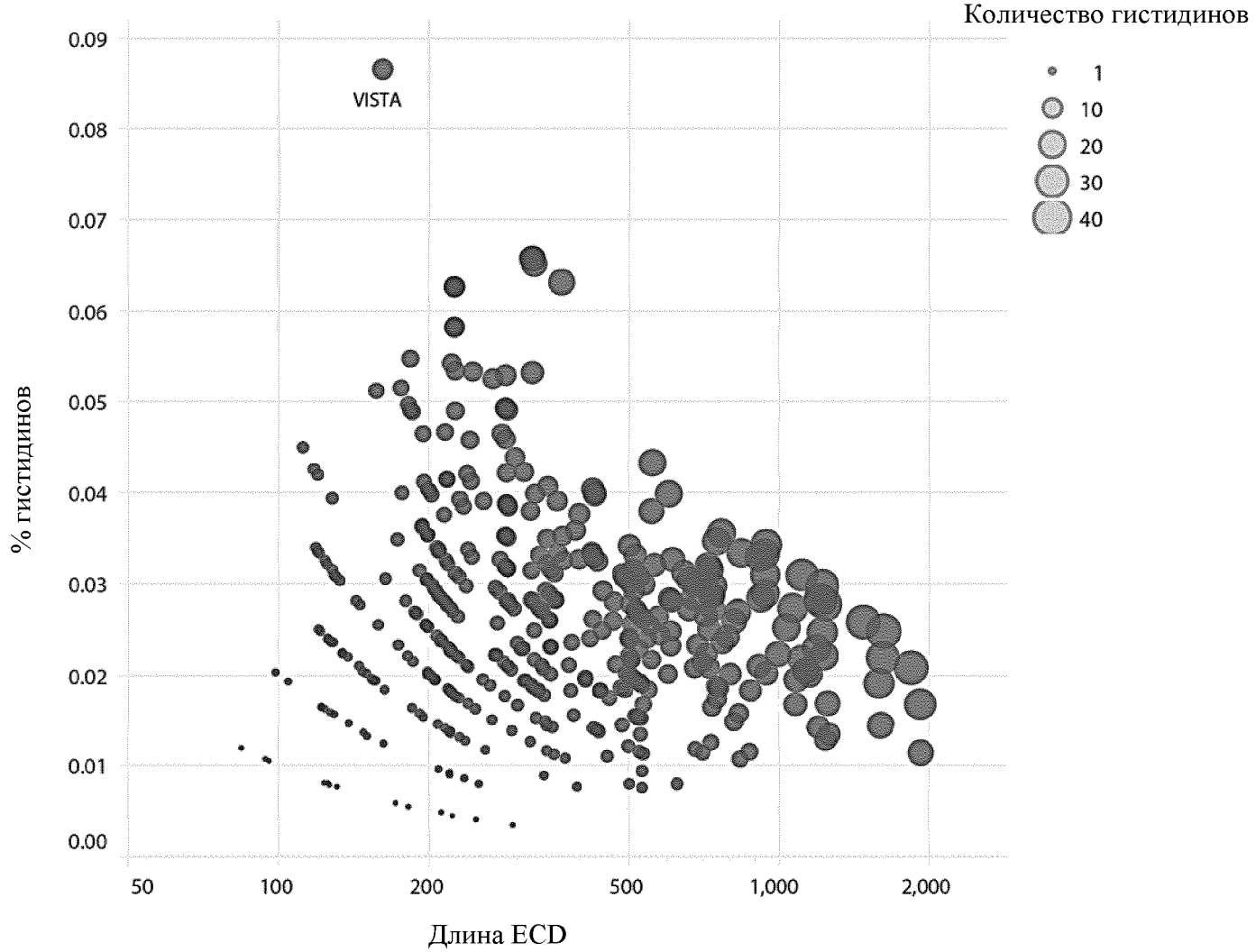
90. Выделенное антитело, которое специфически связывается с VISTA человека (hVISTA), при этом антитело блокирует (т.е. односторонним образом) или перекрестно блокирует (т.е. двусторонним образом) связывание любого из антител VISTA.4, P1-061015, P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068766, P1-068748, P1-068750, P1-068752 P1-068754, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A,

P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, P1-061029_Y32E_F100fE, P1-068744_E31S, P1-68744_H50I, P1-68744_E59Y, P1-068744_E100S, P1-068744_E102Y, P1-068744_E31S_H50I, P1-068744_H50I_E59Y, P1-068744_E59Y_E100S, P1-068744_E100S_E102Y, P1-068744_E31S_E102Y P1-068744_E31S_E59Y, P1-068744_E31S_E100S, P1-068744_H50I_E100S, P1-068744_H50I_E102Y, P1-068744_E59Y_E102Y, P1-068748_H31S, P1-068748_H32Y, P1-068748_D57K, P1-068748_D58Y, P1-068748_D100S, P1-068748_H31S_H32Y, P1-068748_H32Y_D57K, P1-068748_D57K_D58Y, P1-068748_D58Y_D100S, P1-068748_H31S_D57K, P1-068748_H31S_D58Y, P1-068748_H31S_D100S, P1-068748_H32Y_D58Y, P1-068748_H32Y_D100S или P1-068748_D57K_D100S с hVISTA, как определено с применением конкурентной сортировки, специфической в отношении эпитопа SPR, как описано в Примере 32.

91. Выделенное антитело к PSGL-1, которое ингибирует связывание VISTA человека (hVISTA) с клеткой, при этом клетка представляет собой клетку, с которой связывается hVISTA, например, клетку, экспрессирующую PSGL-1 человека, и при этом связывание определяют в соответствии с протоколом, изложенным в Примере 31 в данном документе.

92. Выделенное антитело к PSGL-1 по п. 91, при этом клетка, с которой связывается hVISTA, представляет собой лейкоцит человека, PBMC человека или Т-клетку человека, при этом клетку стимулируют в течение 72-96 часов посредством стимуляции гранулами, направленными против CD3/CD28, и при этом hVISTA по протоколу связывания представляет собой мультимер VISTA или химерный белок VISTA-Fc.

93. Выделенное антитело к PSGL-1 по п. 91 или п. 92, при этом антитело ингибирует связывание hVISTA с клеткой на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.


Количество гистидинов
1
10
20
30
40
VISTA
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
% гистидинов
50
100
200
500
1,000
2,000
Длина ECD

Фиг.1А

Hu/Cy/Ms консервативные гистидины (жирный, пдчеркнуто)

Hu/Cy/ консервативные гистидины (жирный)

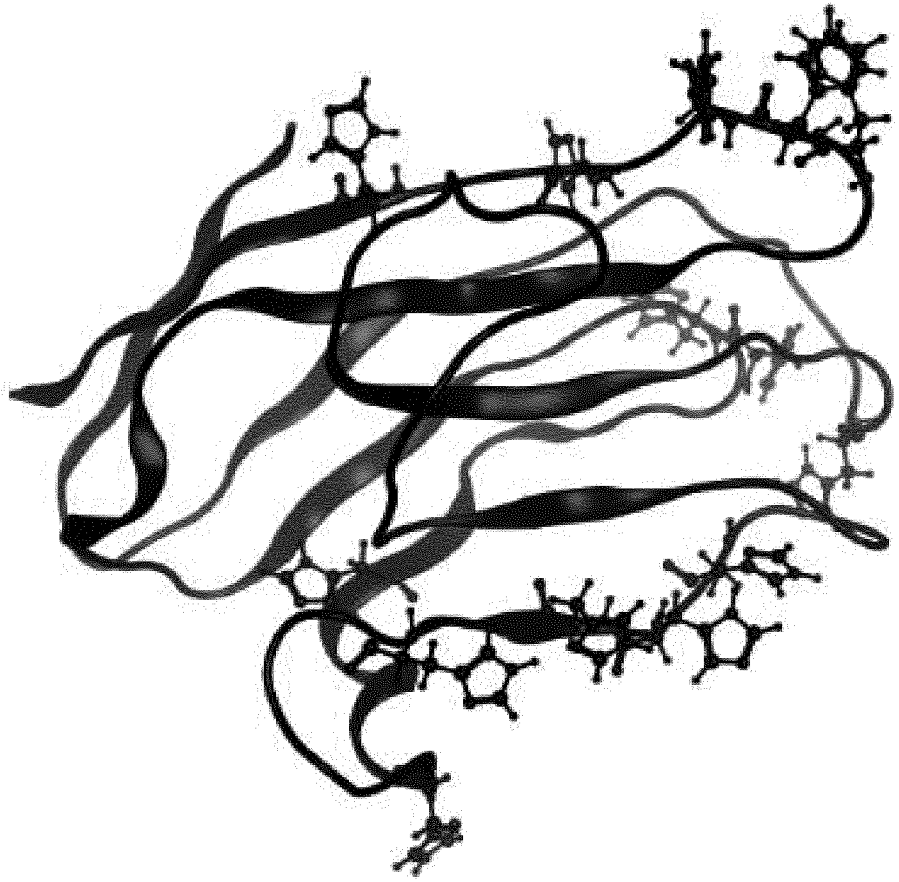
```
Челове   NP_071436.1      Sig- FKVATPYSLYVCPEGQNVTLTCRLLGPVDKGHDVTFYKTWYR
Макака XP_005565644.1     Sig- FKVATLYSLYVCPEGQNVTLTCRVFGPVDKGHDVTFYKTWYR
Мышь     NP_083008.1      Sig- FKVTTPYSLYVCPEGQNATLTCRILGPVSKGHDVTIYKTWYL

Челове   NP_071436.1      SSRGEVQTCSERRPIRNLTFQDL HLHHGGHQAANTSHDLAQRHGLES
Макака XP_005565644.1     SSRGEVQTCSERRPIRNLTFQDL HLHHGGHQAANTSHDLAQRHGLES
Мышь     NP_083008.1      SSRGEVQMCKEHRPIRNFTLQHLQ- HHGSHLKANASHDQPQKHGLEL

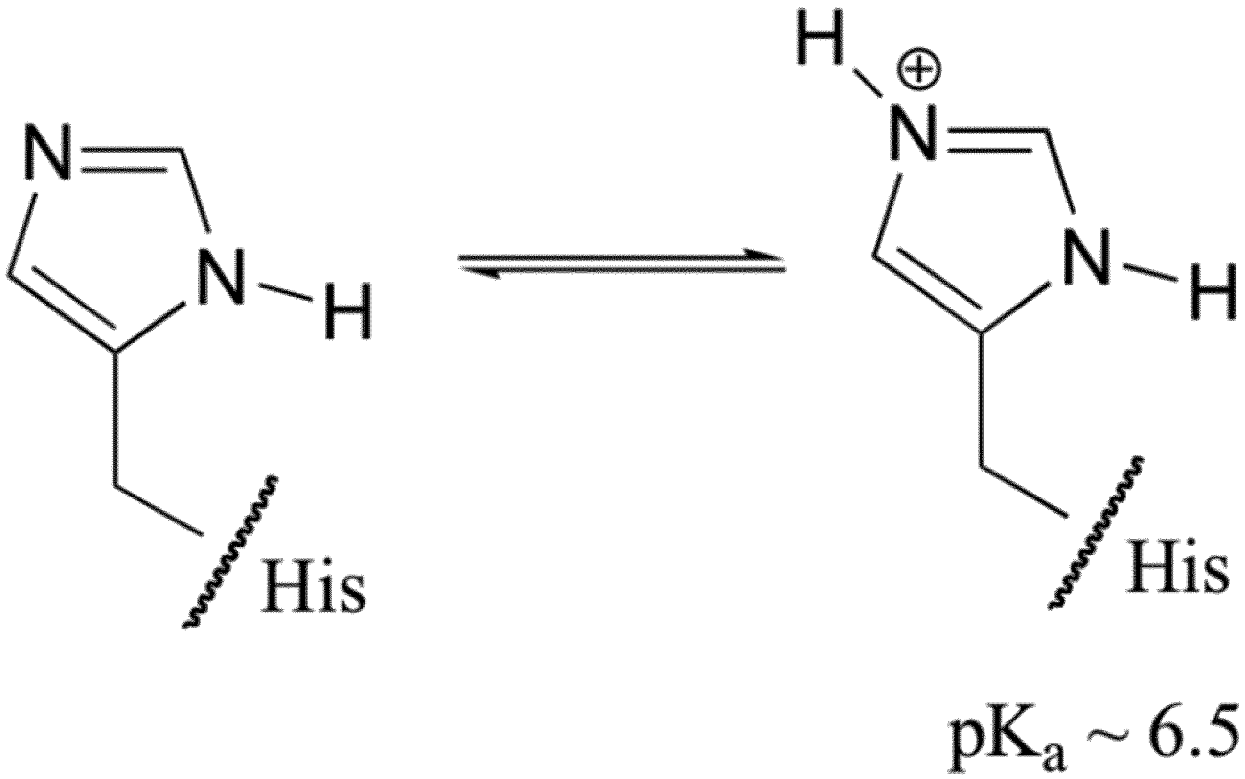
Челове   NP_071436.1      ASD HHGNFSITMRNLTLLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVHGAMELQV
Макака XP_005565644.1     ASD HHGNFSITMRNLTLLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVHGAMELQV
Мышь     NP_083008.1      ASD HHGNFSITLRNVTPRDSGLYCCLVIELKNHHPEQRFYGSMELQV

Челове   NP_071436.1      QTGKDAPSNCVVYPSSSQDSENITAA -TMD
Макака XP_005565644.1     QTGKDAPSSCVAYPSSSQESENITAA -TMD
Мышь     NP_083008.1      QAGKGSGSTCMA--SNEQDSDSITAA -TMD
```

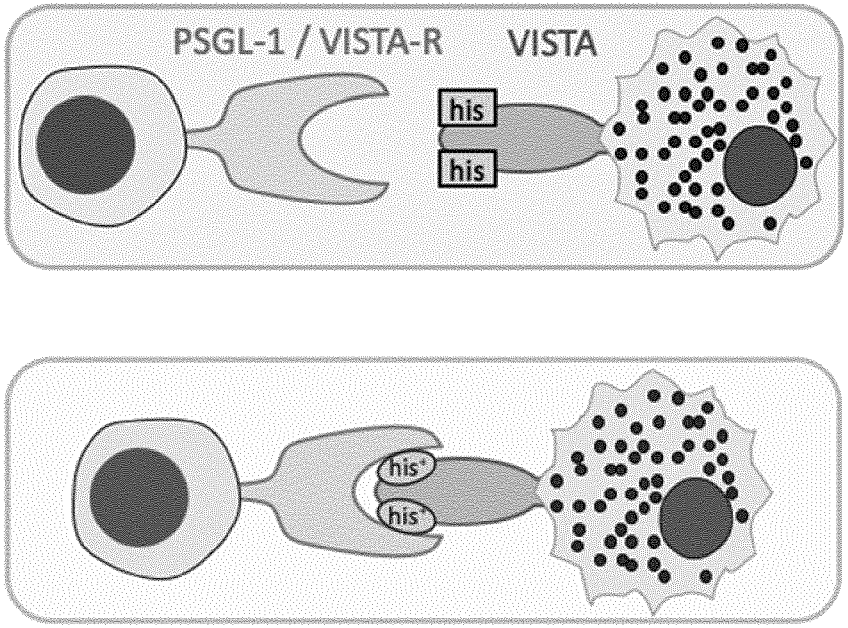
Фиг. 1B



Фиг. 1C



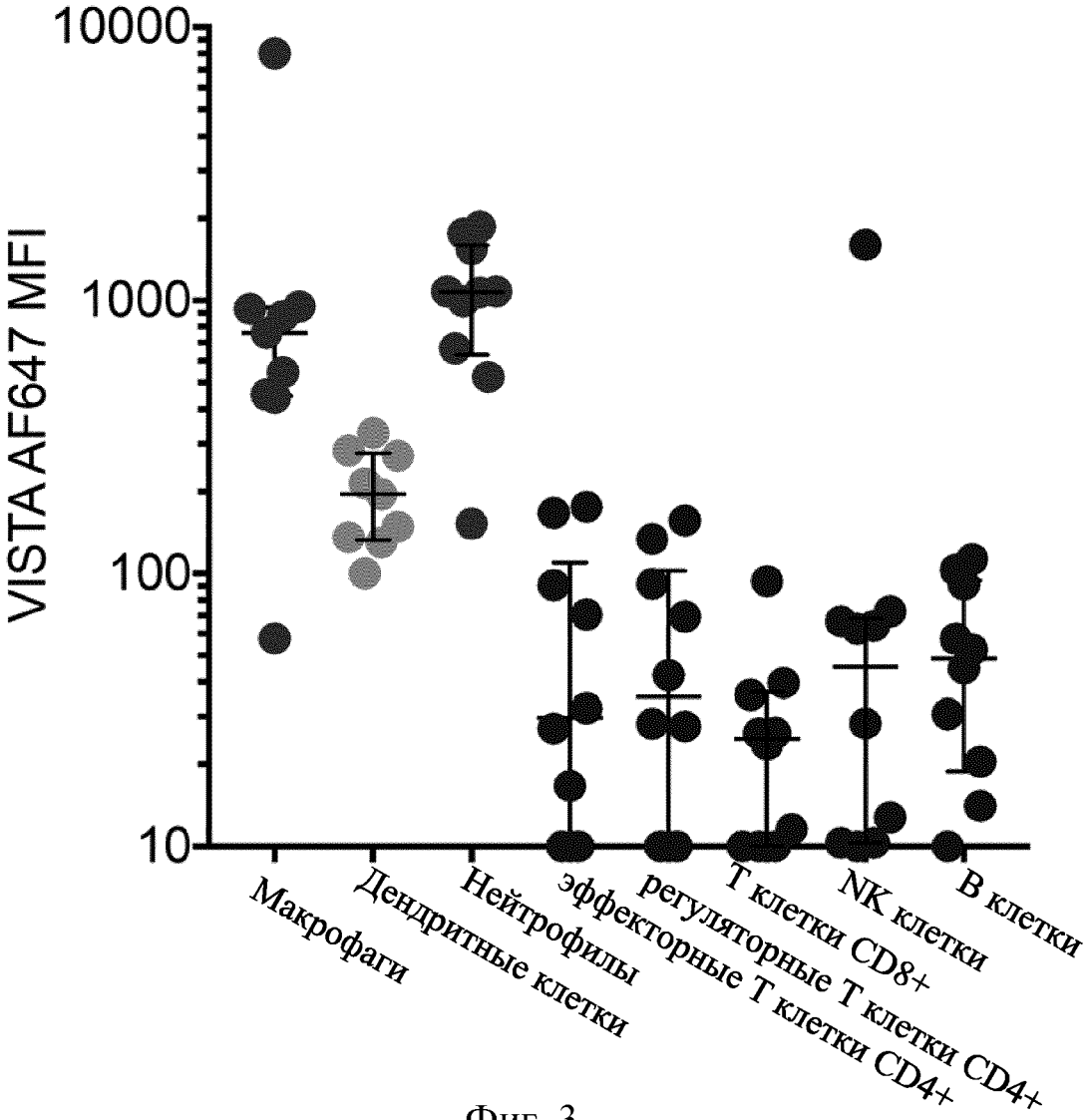
Фиг. 2A



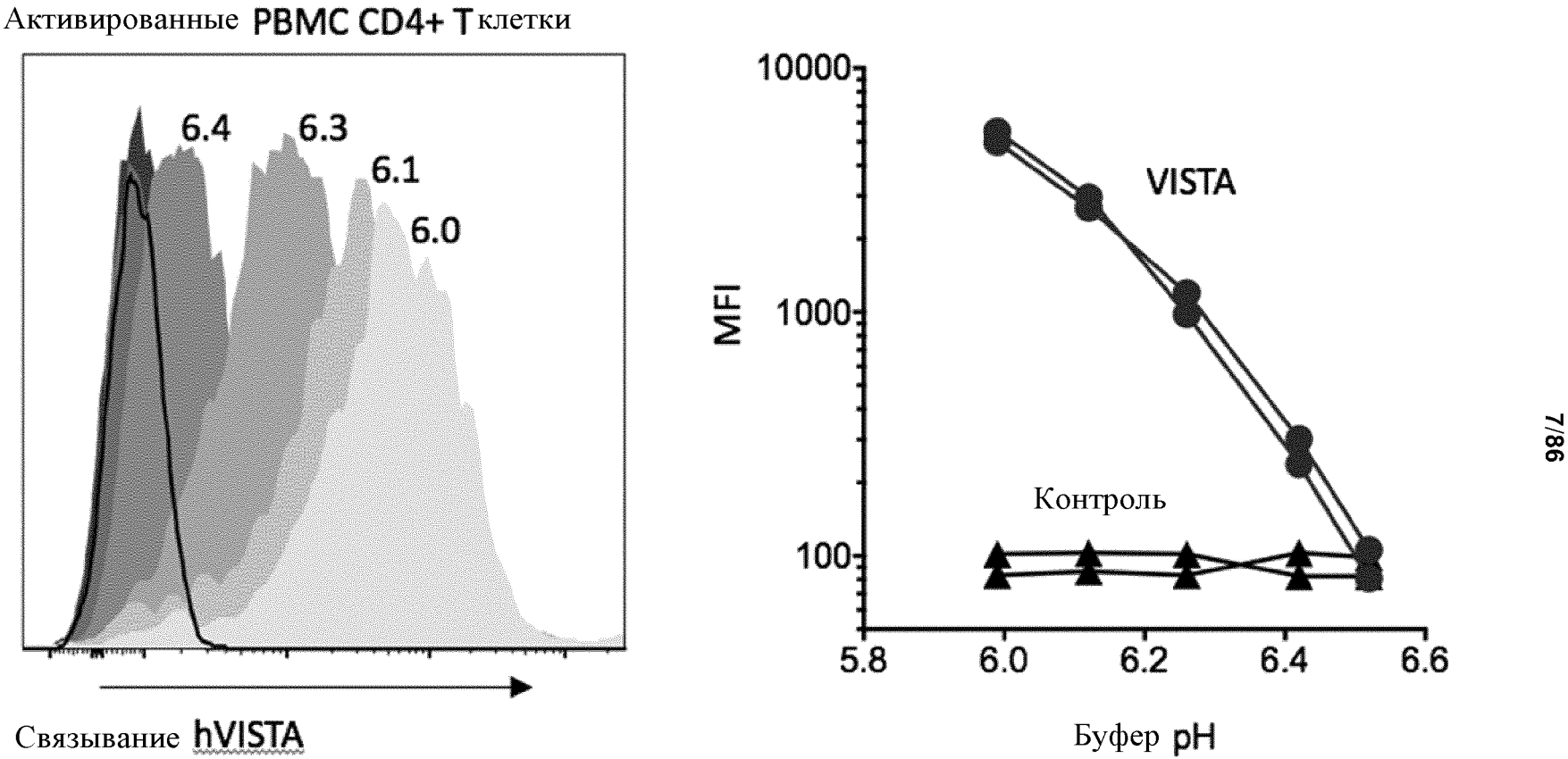
Физиологическое pH (~7.4)

Кислотное pH (микроокружение опухоли или другая воспаленная ткань)

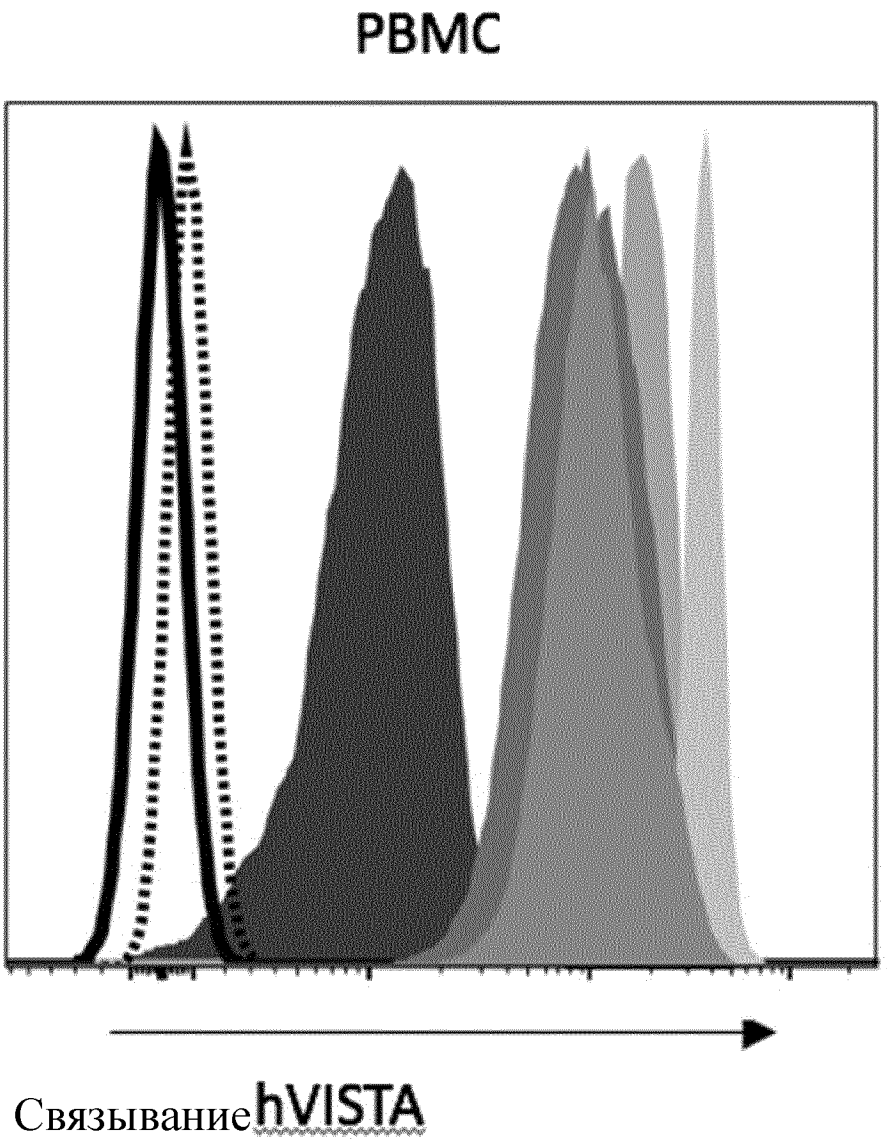
Фиг. 2B


10000
1000
100
10
VISTA AF647 MFI
Макрофаги
Дендритные клетки
Нейтрофилы
эффекторные Т клетки CD4+
регуляторные Т клетки CD4+
Т клетки CD8+
NK клетки
В клетки

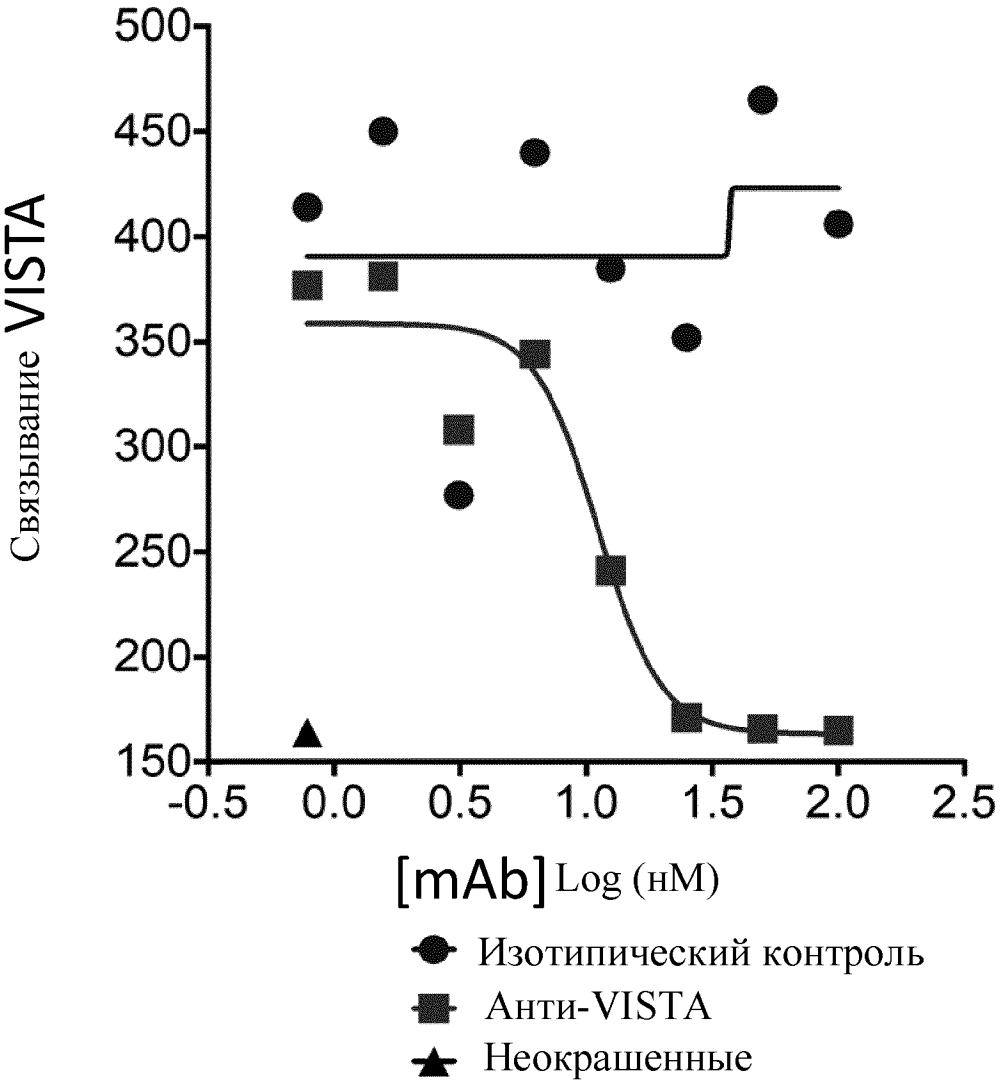
Фиг. 3


Активированные PBMC CD4+ T клетки
6.4
6.3
6.1
6.0
Связывание hVISTA
10000
1000
100
MFI
VISTA
Контроль
5.8
6.0
6.2
6.4
6.6
Буфер pH

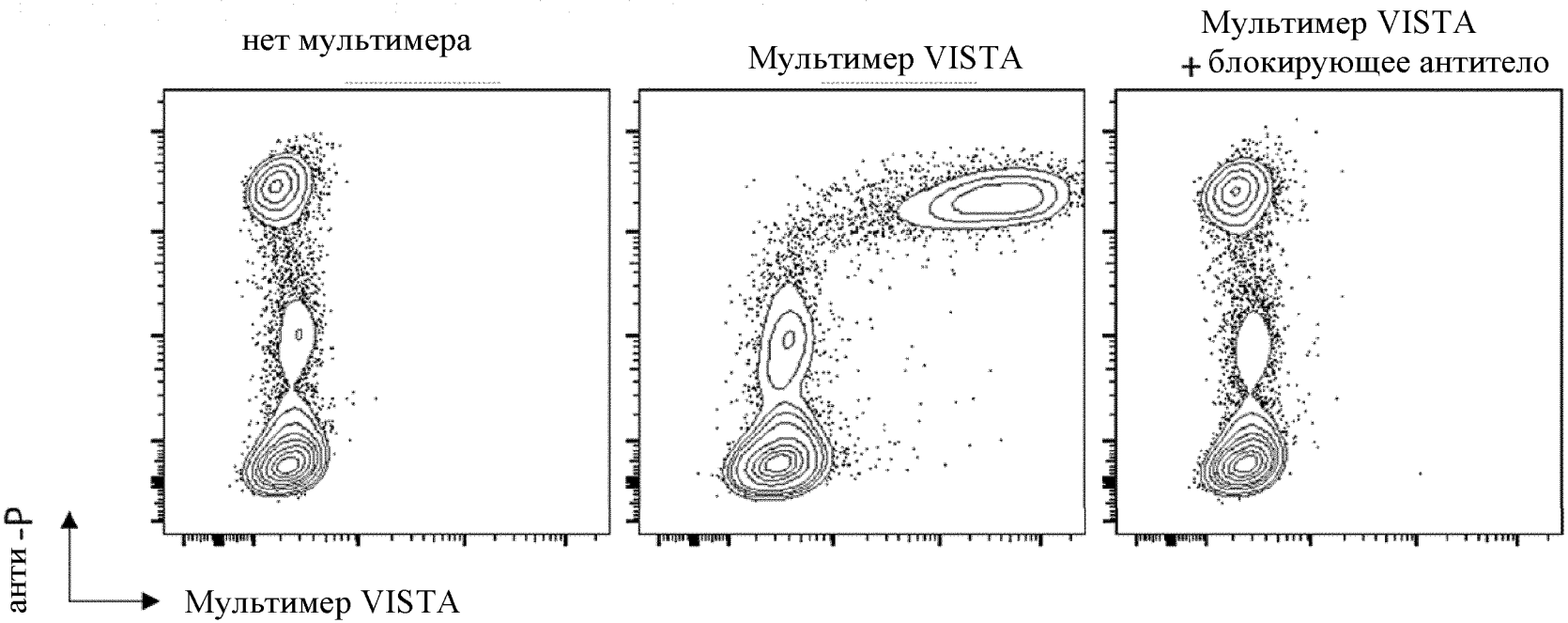
Фиг. 4A



Фиг. 4B

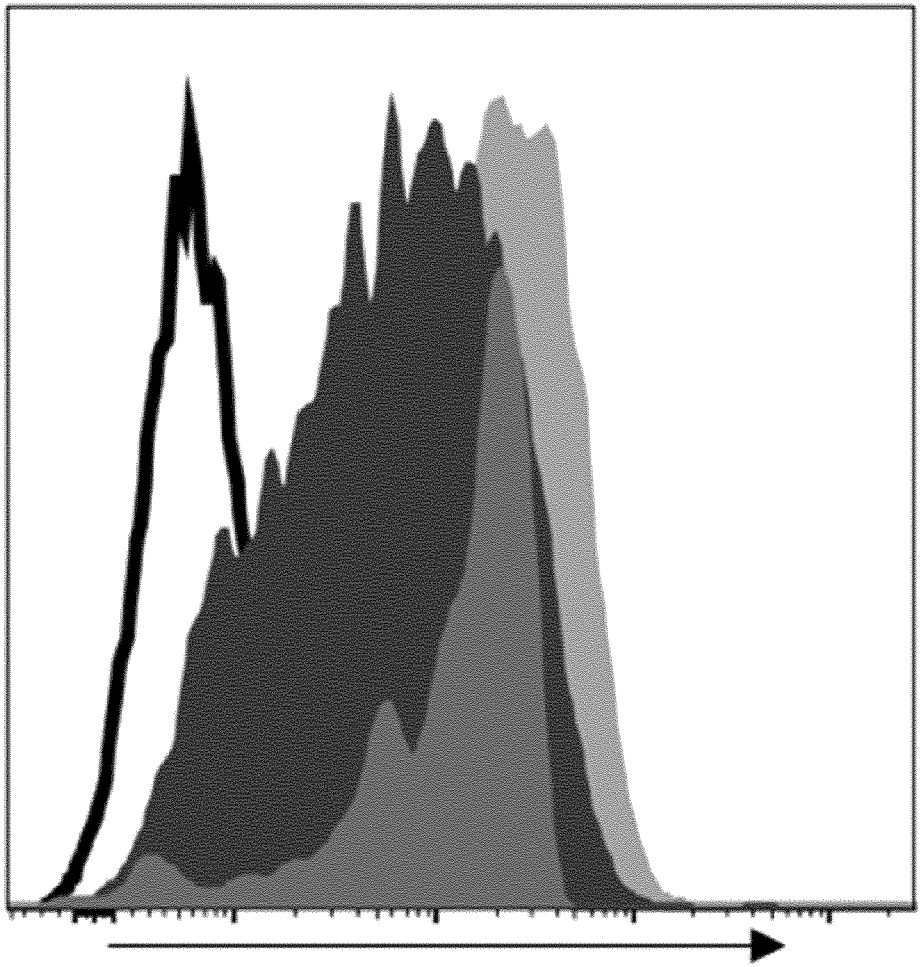

Связывание VISTA
500
450
400
350
300
250
200
150
-0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
[mAb] Log (нМ)
Изотипический контроль
Анти-VISTA
Неокрашенные

Фиг. 4C


нет мультимера
Мультимер VISTA
Мультимер VISTA
+ блокирующее антитело
анти -P
Мультимер VISTA

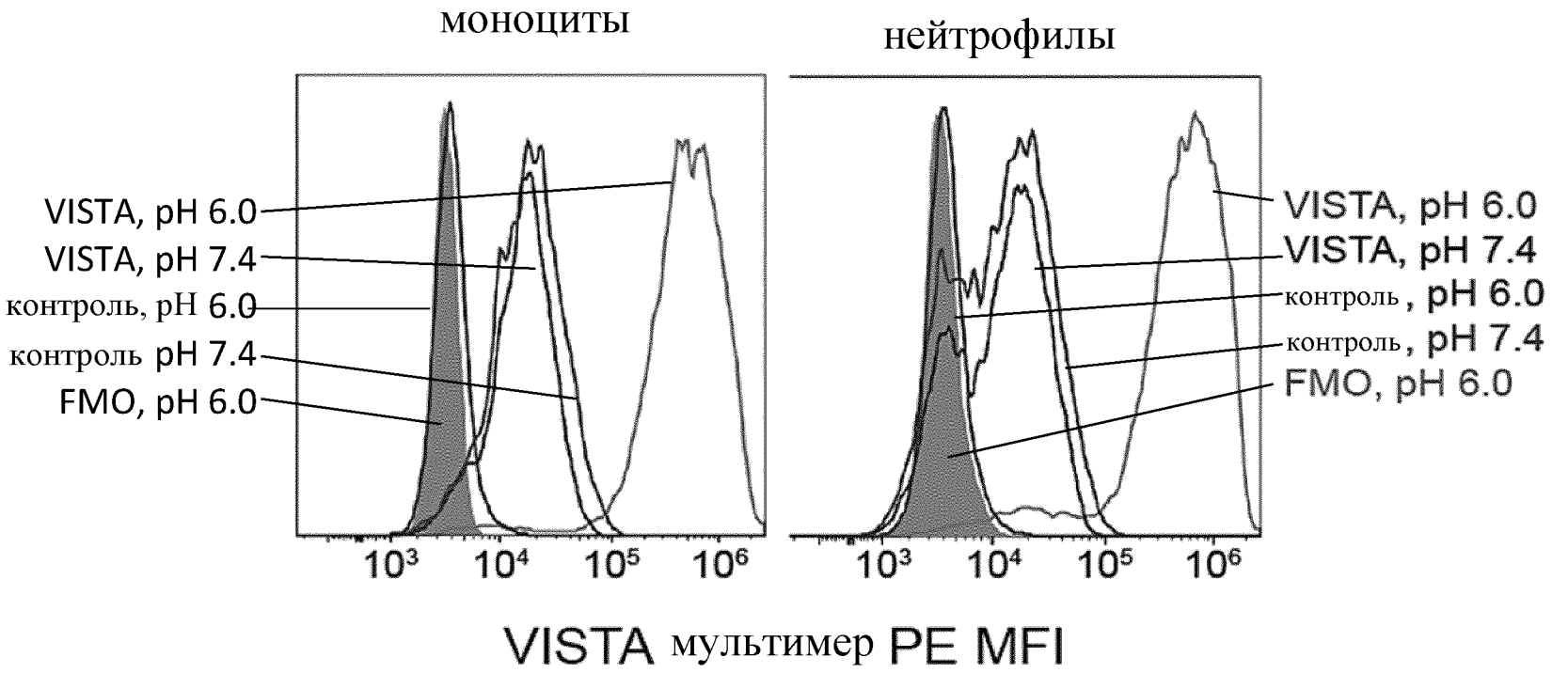
Фиг. 4D

Спленоциты



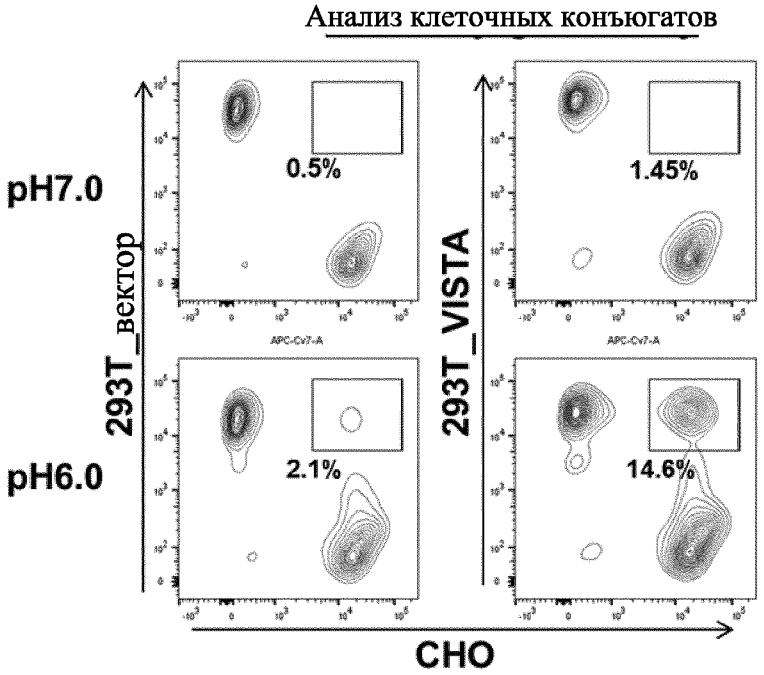
Связывание mVISTA

Фиг. 4E

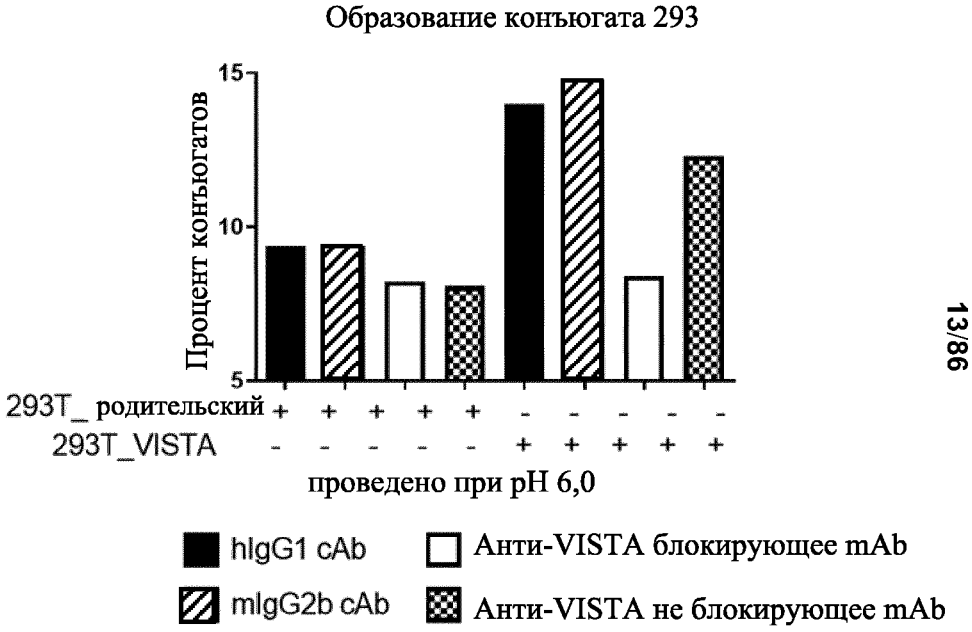

моноциты
нейтрофилы
VISTA, pH 6.0
VISTA, pH 7.4
контроль, pH 6.0
контроль pH 7.4
FMO, pH 6.0
VISTA, pH 6.0
VISTA, pH 7.4
контроль , pH 6.0
контроль , pH 7.4
FMO, pH 6.0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
VISTA мультимер PE MFI

Фиг.4F

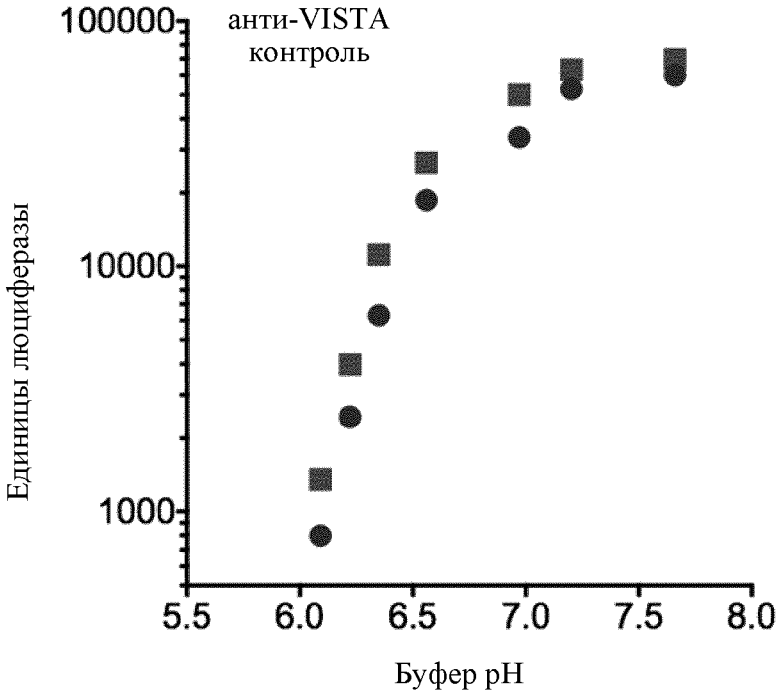
Фиг.4G


Анализ клеточных конъюгатов
pH7.0
pH6.0
293T_вектор
293T_VISTA
0.5%
1.45%
2.1%
14.6%
APC-Cy7-A
CHO

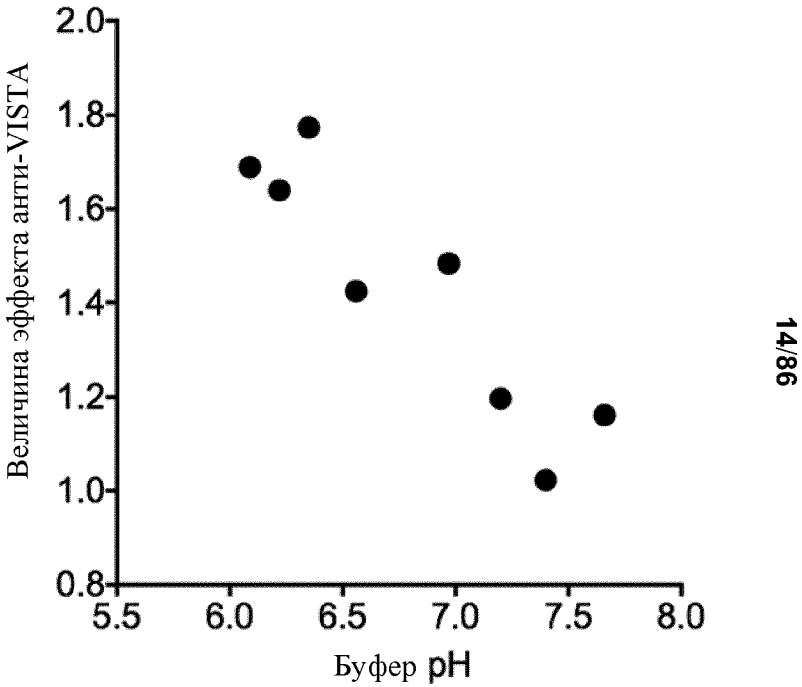
Фиг.5А


Образование конъюгата 293
Процент конъюгатов
15
10
5
293T_ родительский + + + + + - - - - -
293T_VISTA - - - - - + + + + +
проведено при pH 6,0
hIgG1 cAb
mIgG2b cAb
Анти-VISTA блокирующее mAb
Анти-VISTA не блокирующее mAb

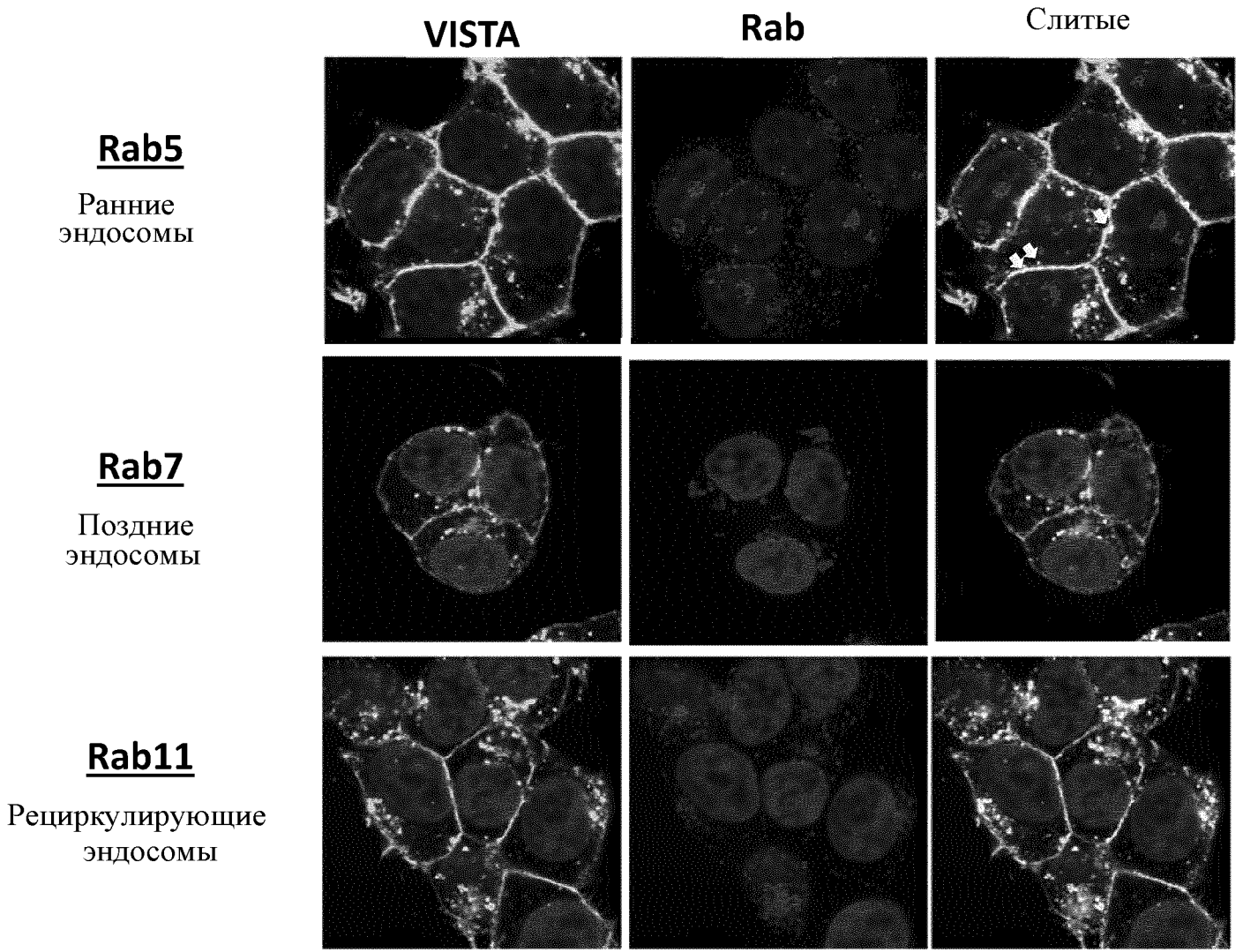
Фиг.5В


анти-VISTA
контроль
Единицы люциферазы
100000
10000
1000
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
Буфер pH

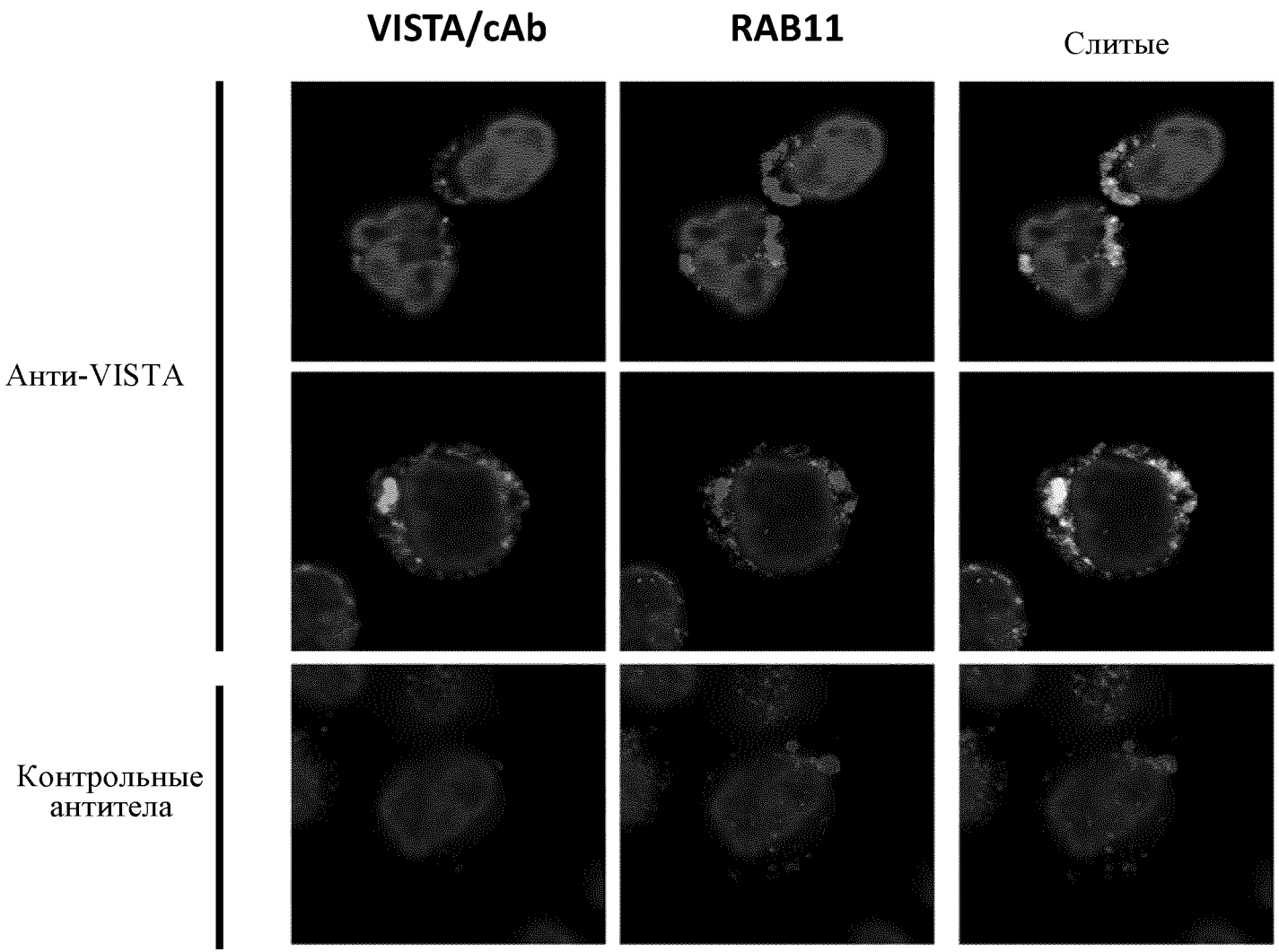
Фиг.5C


Величина эффекта анти-VISTA
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
Буфер pH

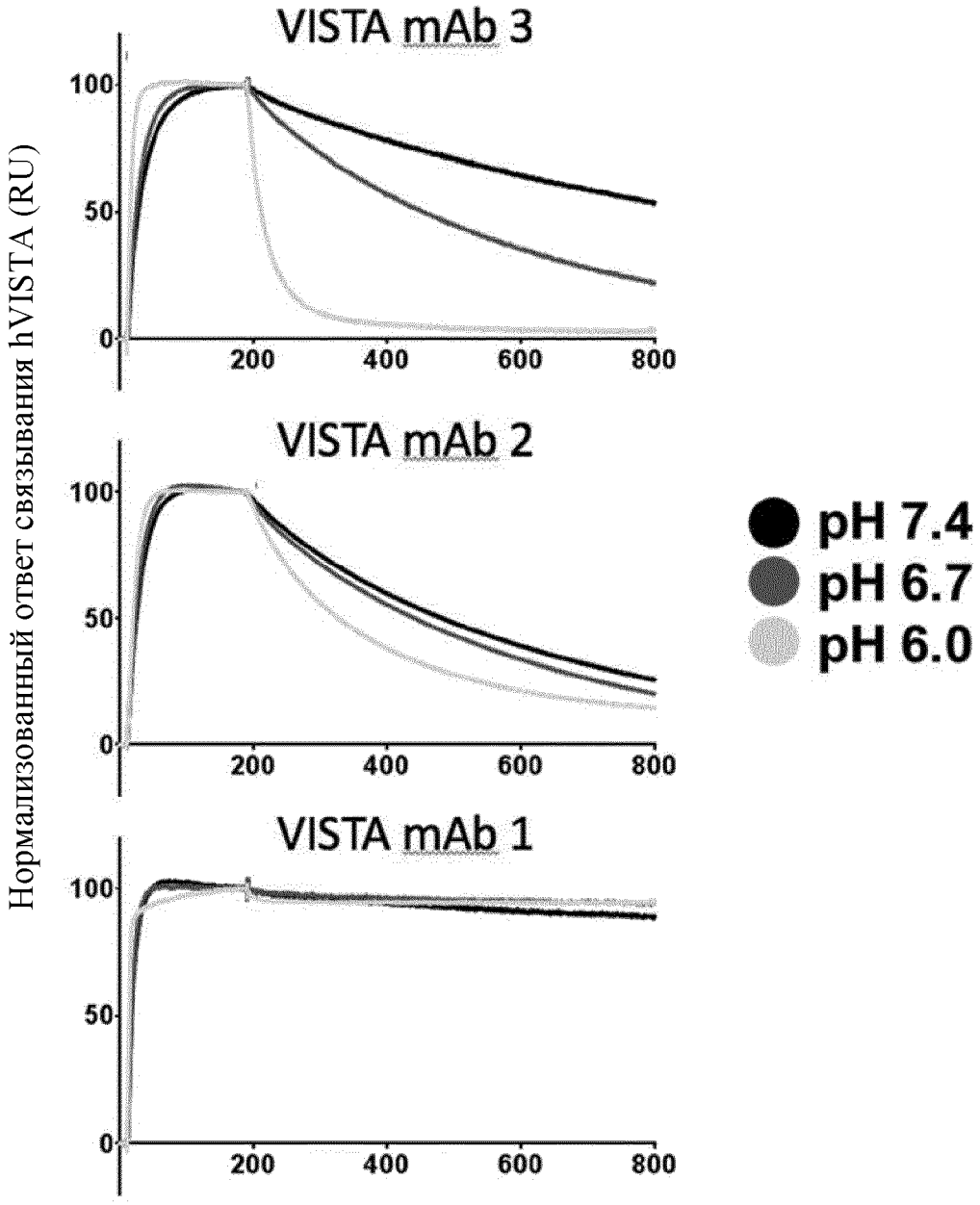
Фиг.5D


VISTA
Rab
Слитые
Rab5
Ранние эндосомы
Rab7
Поздние эндосомы
Rab11
Рециркулирующие эндосомы

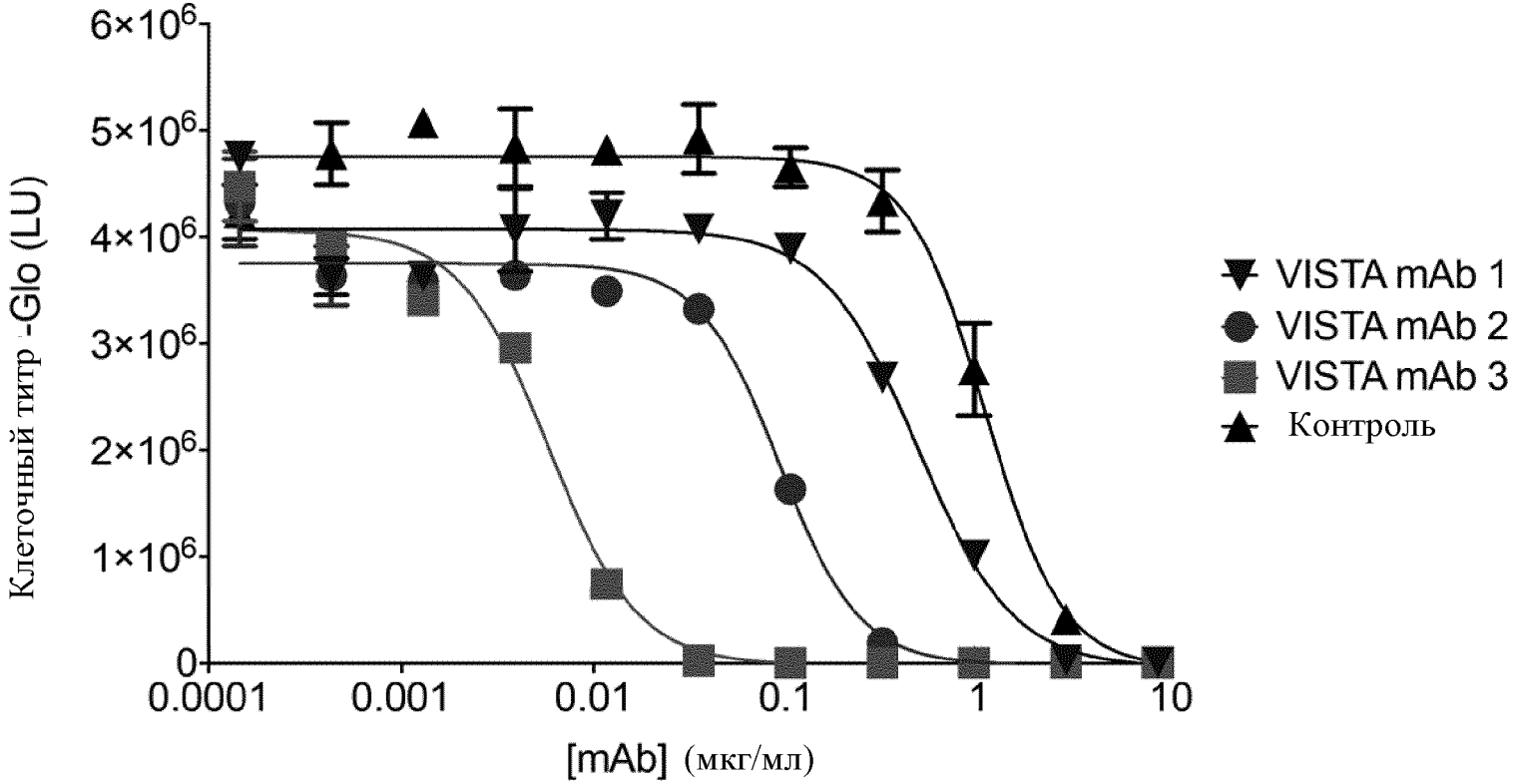
Фиг.6А



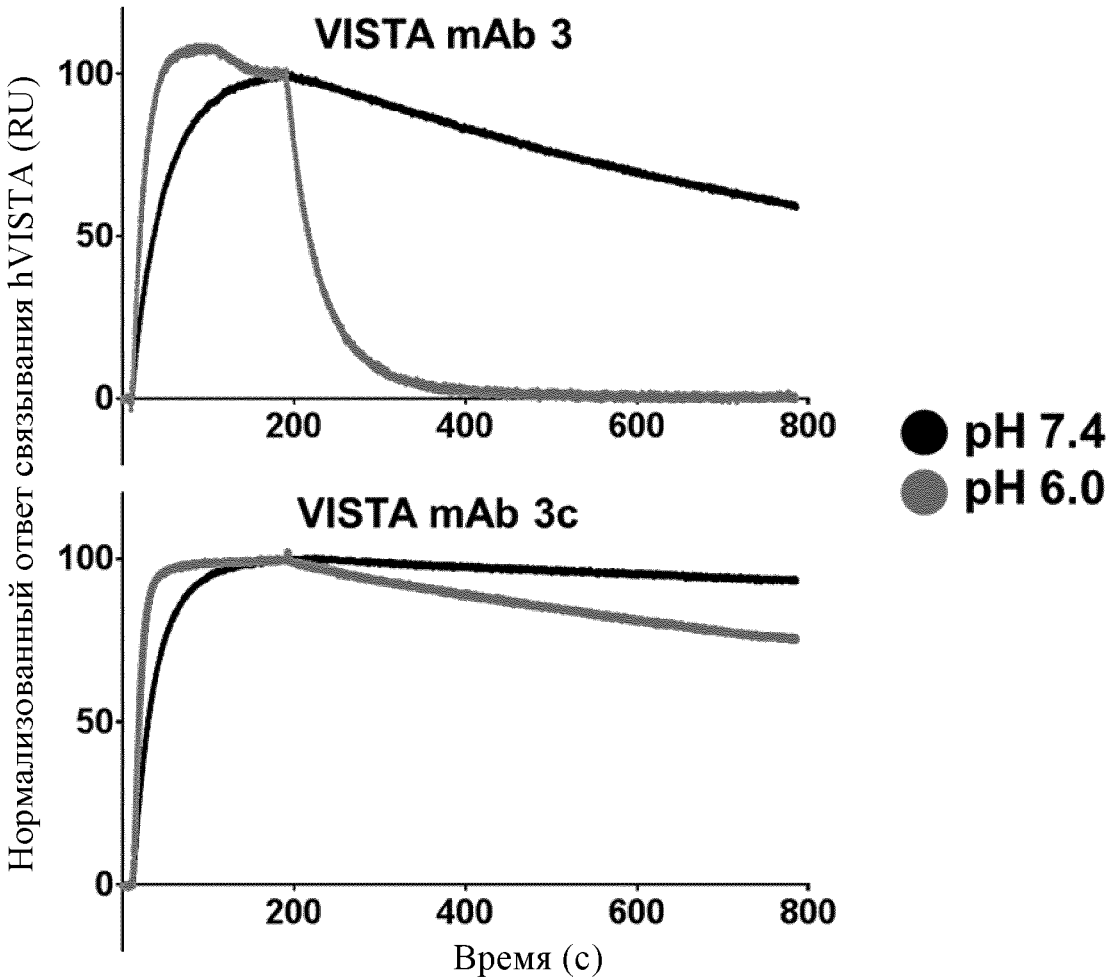
Фиг.6В


VISTA mAb 3
VISTA mAb 2
VISTA mAb 1
100
50
0
200
400
600
800
Нормализованный ответ связывания hVISTA (RU)
Время (с)
pH 7.4
pH 6.7
pH 6.0

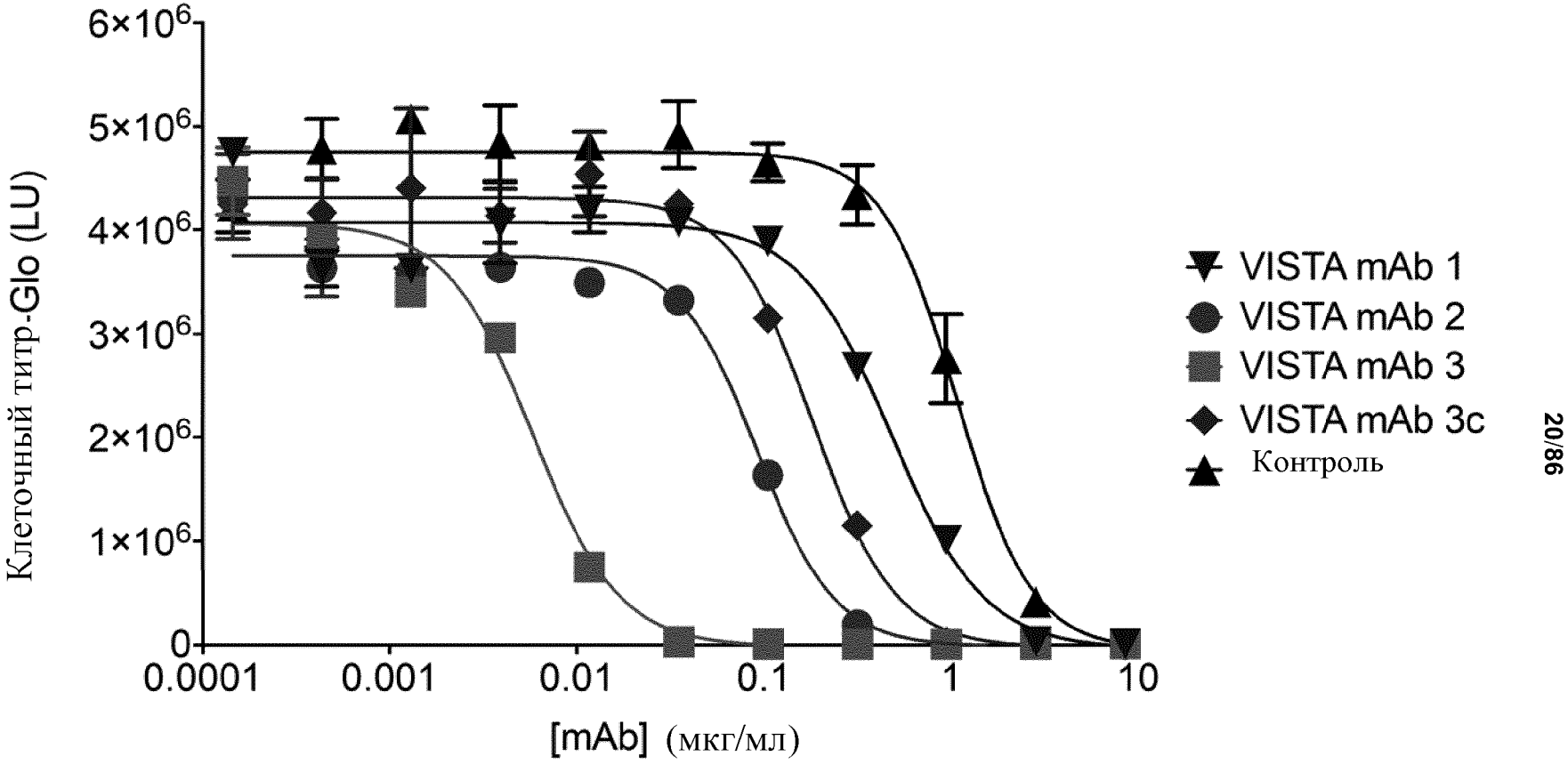
Фиг.6С


6×10^6
5×10^6
4×10^6
3×10^6
2×10^6
1×10^6
0
Клеточный титр -Glo (LU)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[mAb] (мкг/мл)
VISTA mAb 1
VISTA mAb 2
VISTA mAb 3
Контроль

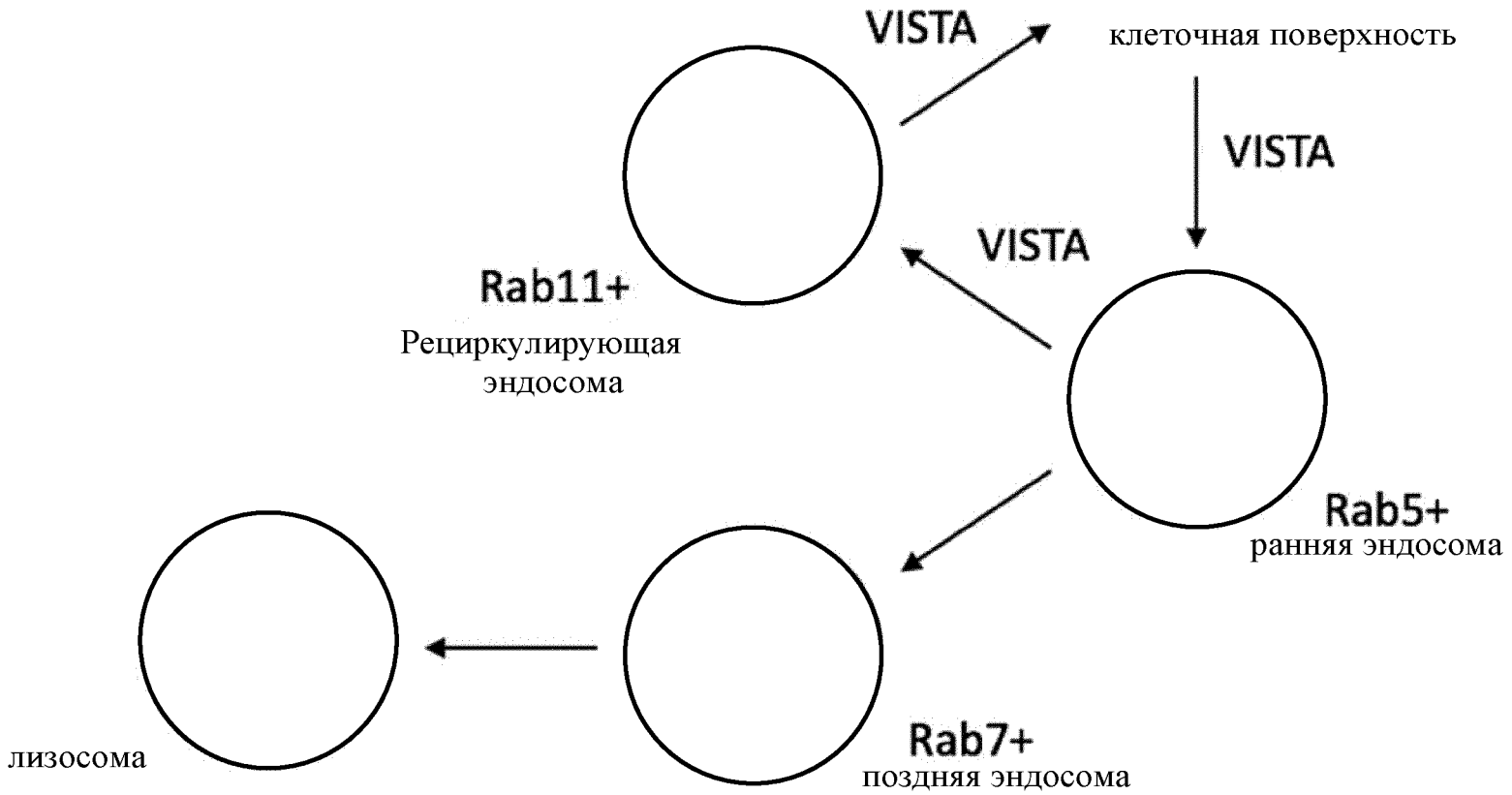
Фиг.6D


VISTA mAb 3
VISTA mAb 3c
Нормализованный ответ связывания hVISTA (RU)
100
50
0
200
400
600
800
Время (с)
pH 7.4
pH 6.0

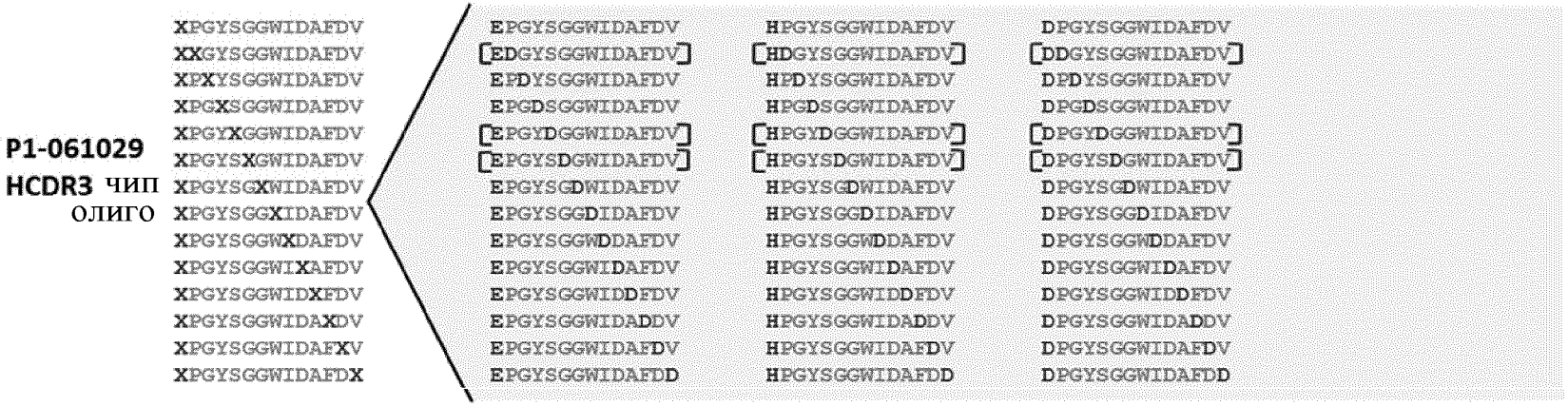
Фиг.6E


6×10^6
5×10^6
4×10^6
3×10^6
2×10^6
1×10^6
0
Клеточный титр-Glo (LU)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[mAb] (мкг/мл)
VISTA mAb 1
VISTA mAb 2
VISTA mAb 3
VISTA mAb 3c
Контроль

Фиг.6F


VISTA
клеточная поверхность
VISTA
VISTA
Rab11+
Рециркулирующая
эндосома
Rab5+
ранняя эндосома
Rab7+
поздняя эндосома
лизосома

Фиг.6G

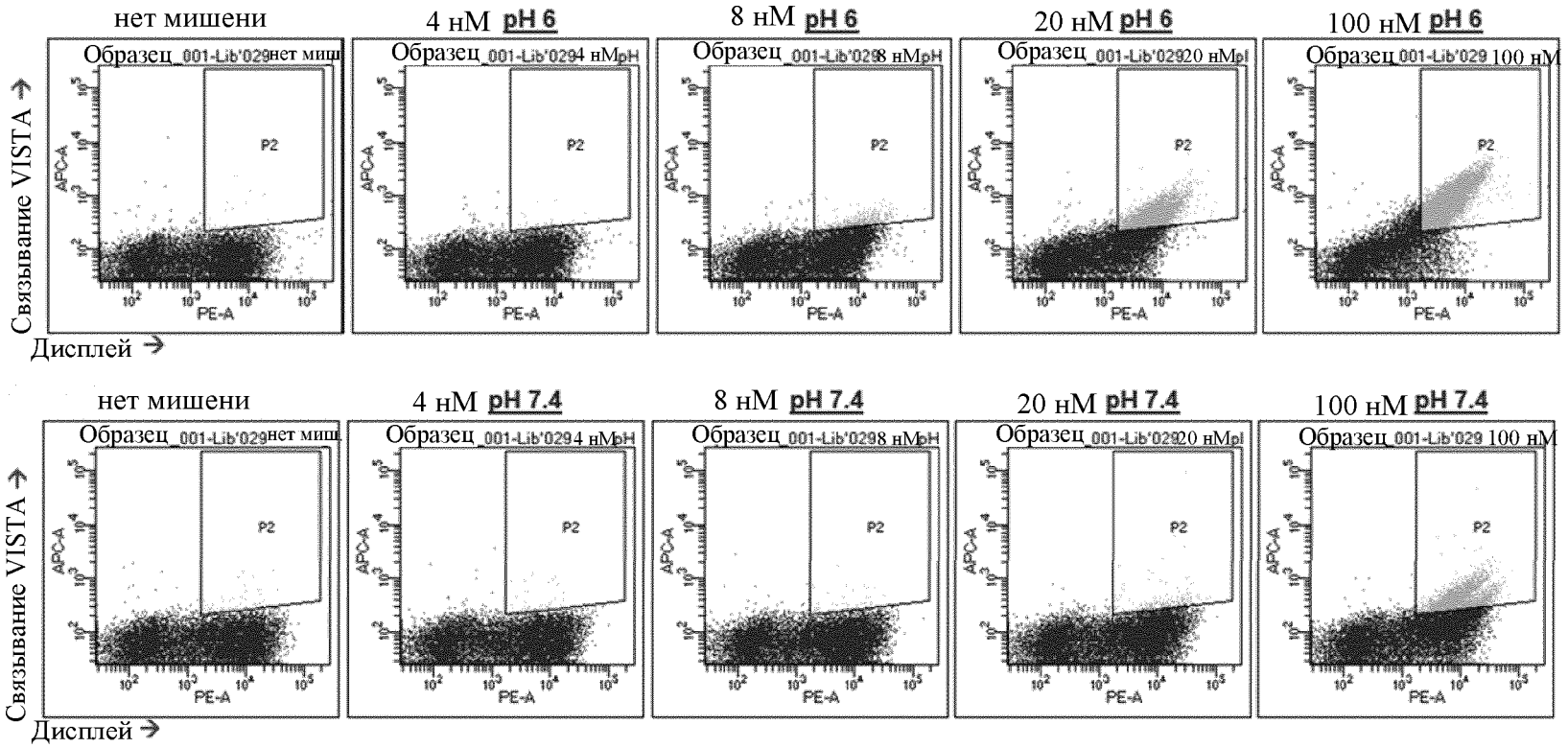


1. X = H, D или E
2. последовательности в скобках удаляли из синтеза для того, чтобы избежать введение подверженностей
3. в общем были синтезированы 647 уникальных последовательностей HCDR3 P1-061029 с 1-2 мутациями

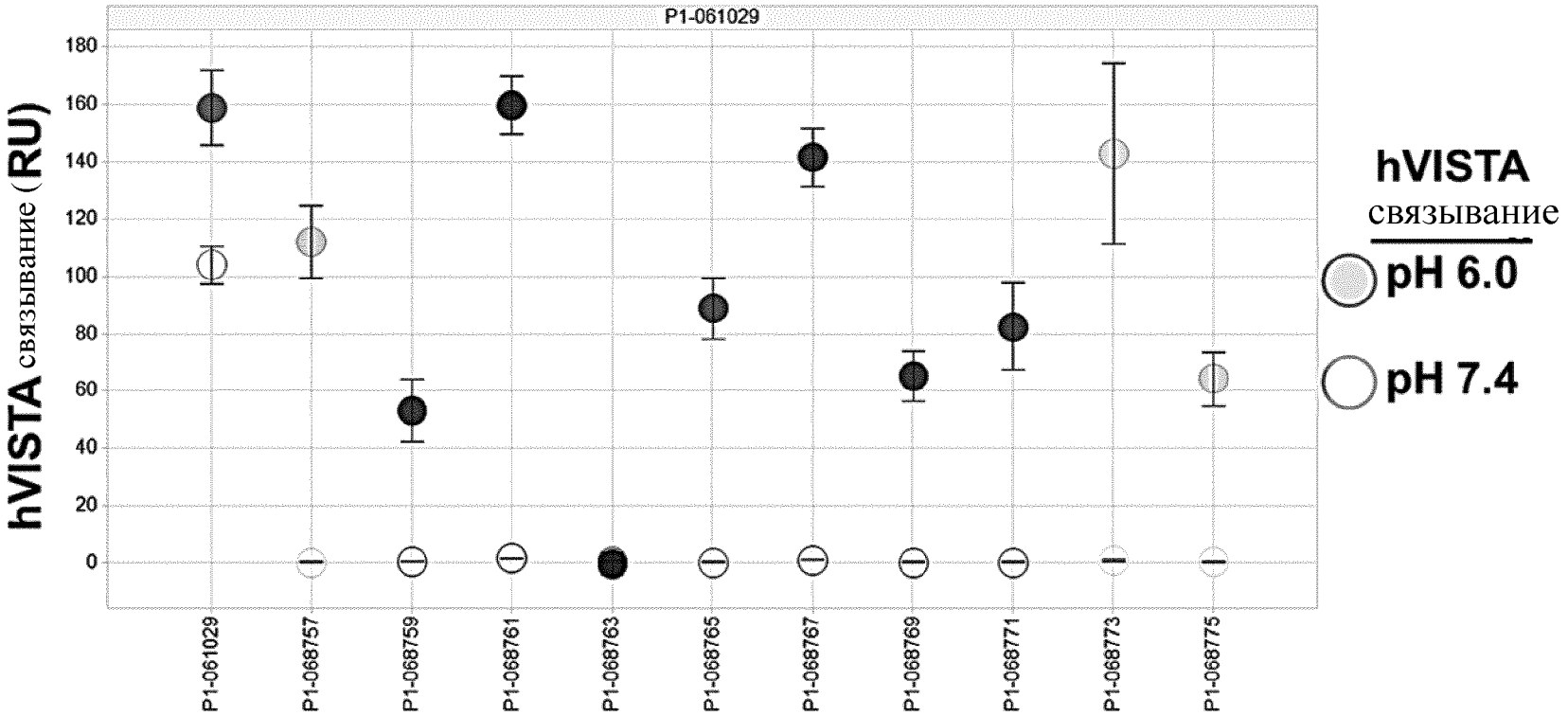
Фиг.7А


R1, R2, …Rn
pH 6
Rn+1
pH 7
Rn+1
Отрицательный отбор при pH 7,4,
проверка связывания при pH 6
R2+2
Rn+3
Rn+3
Отрицательный отбор при pH 7,4,
проверка связывания при pH 6

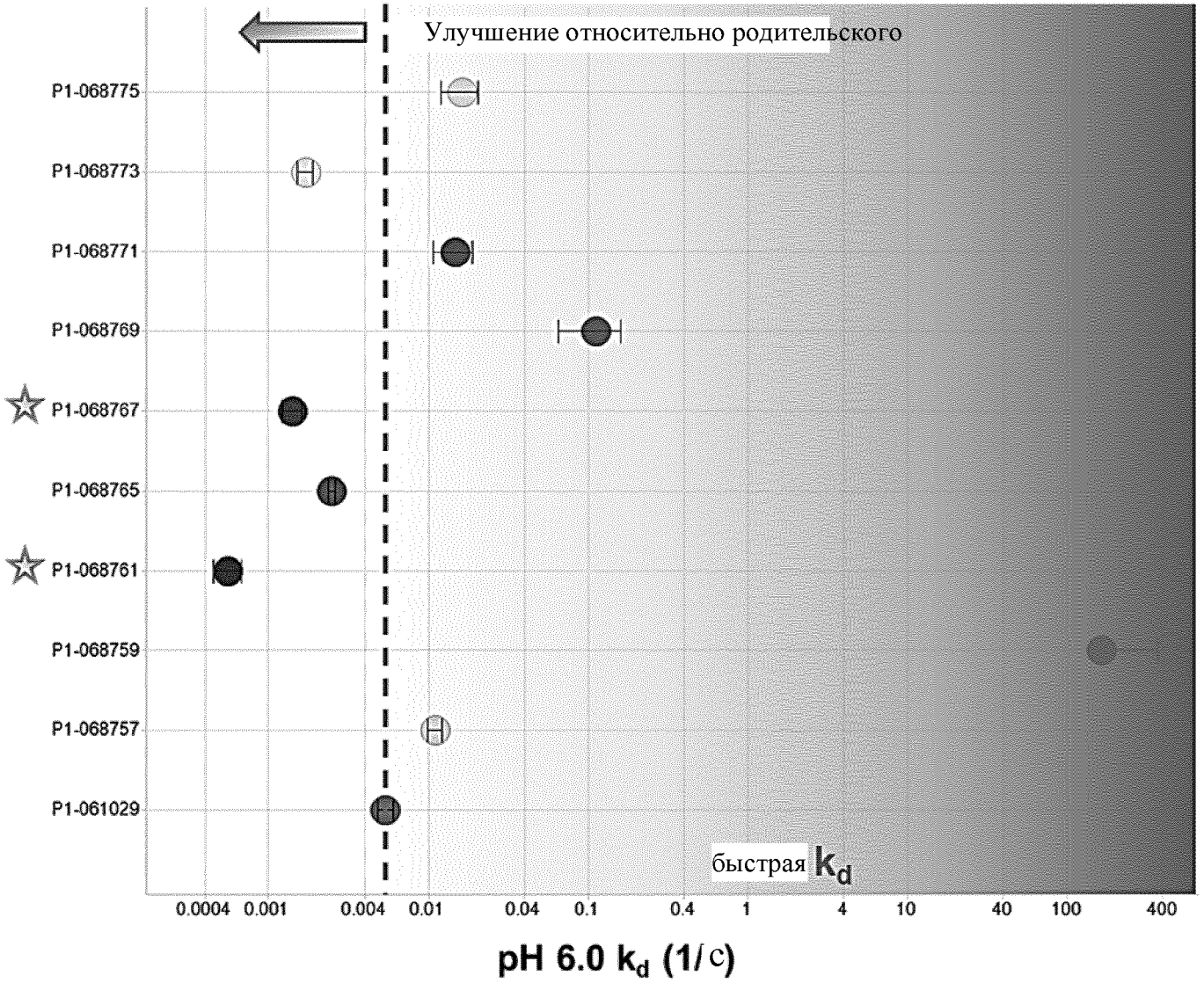
Фиг.7B


нет мишени
4 нМ pH 6
8 нМ pH 6
20 нМ pH 6
100 нМ pH 6
нет мишени
4 нМ pH 7.4
8 нМ pH 7.4
20 нМ pH 7.4
100 нМ pH 7.4
Связывание VISTA →
Дисплей →
P2
APC-A
PE-A

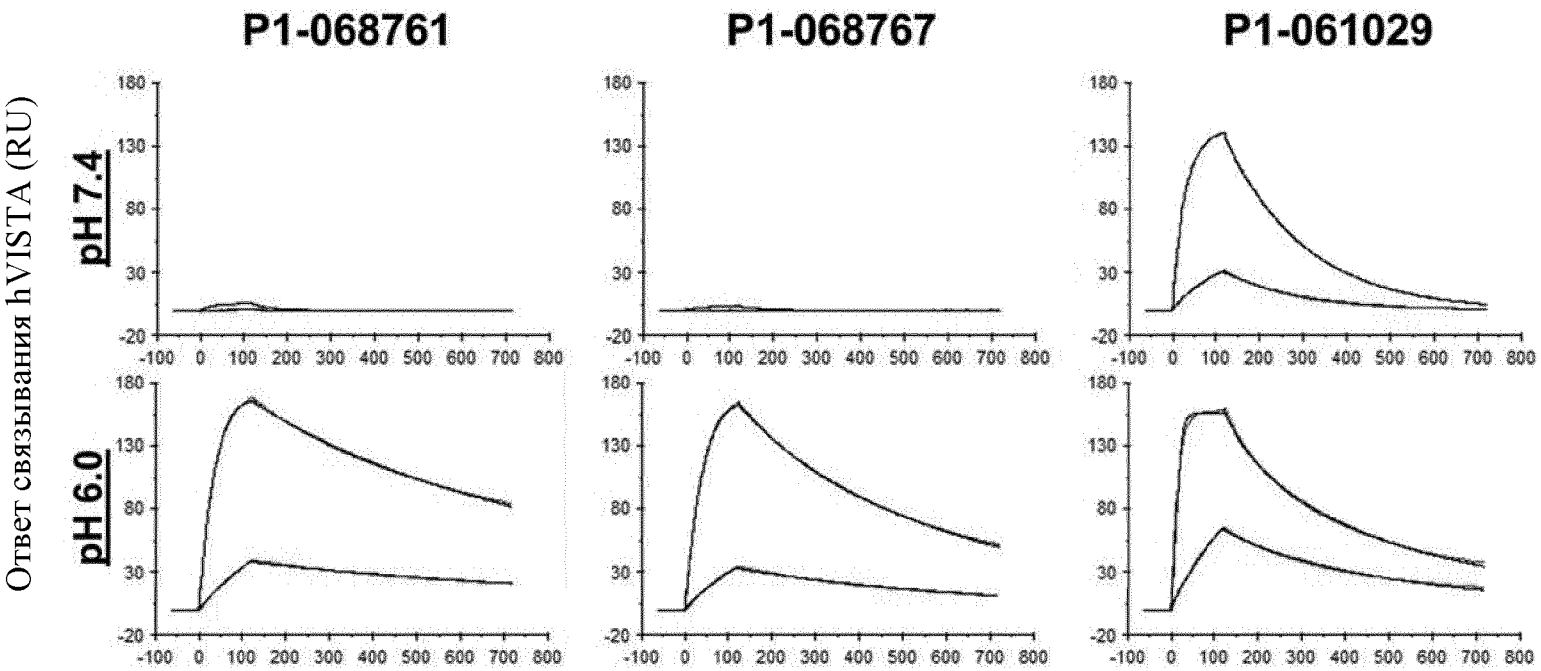
Фиг.7C


P1-061029
hVISTA связывание (RU)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
P1-061029
P1-068757
P1-068759
P1-068761
P1-068763
P1-068765
P1-068767
P1-068769
P1-068771
P1-068773
P1-068775
hVISTA
связывание
pH 6.0
pH 7.4

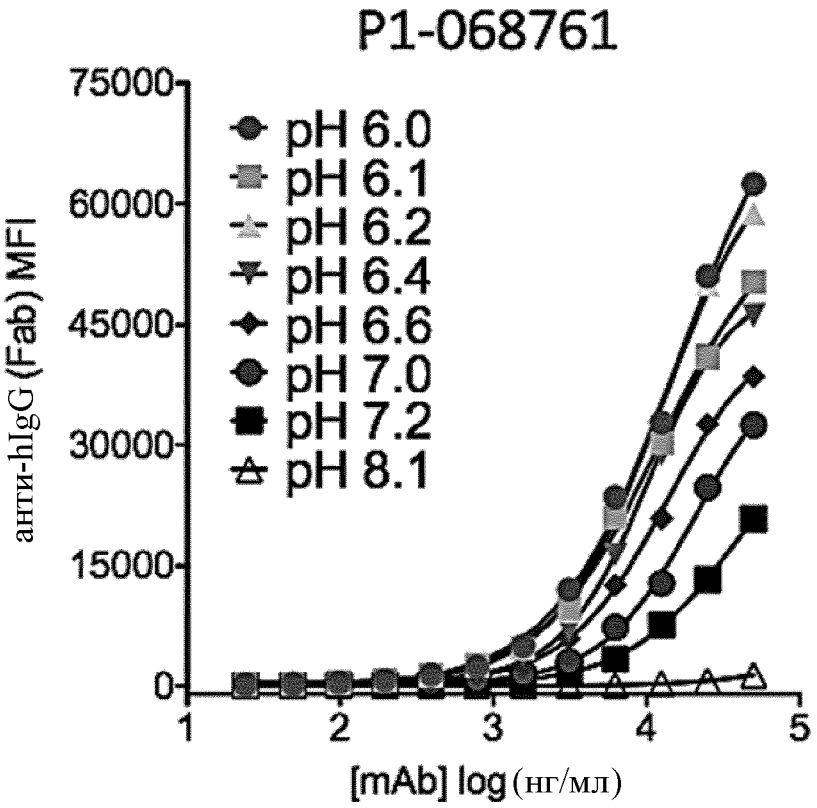
Фиг. 7D


Улучшение относительно родительского
P1-068775
P1-068773
P1-068771
P1-068769
P1-068767
P1-068765
P1-068761
P1-068759
P1-068757
P1-061029
быстрая k_d
0.0004
0.001
0.004
0.01
0.04
0.1
0.4
1
4
10
40
100
400
pH 6.0 k_d (1/с)

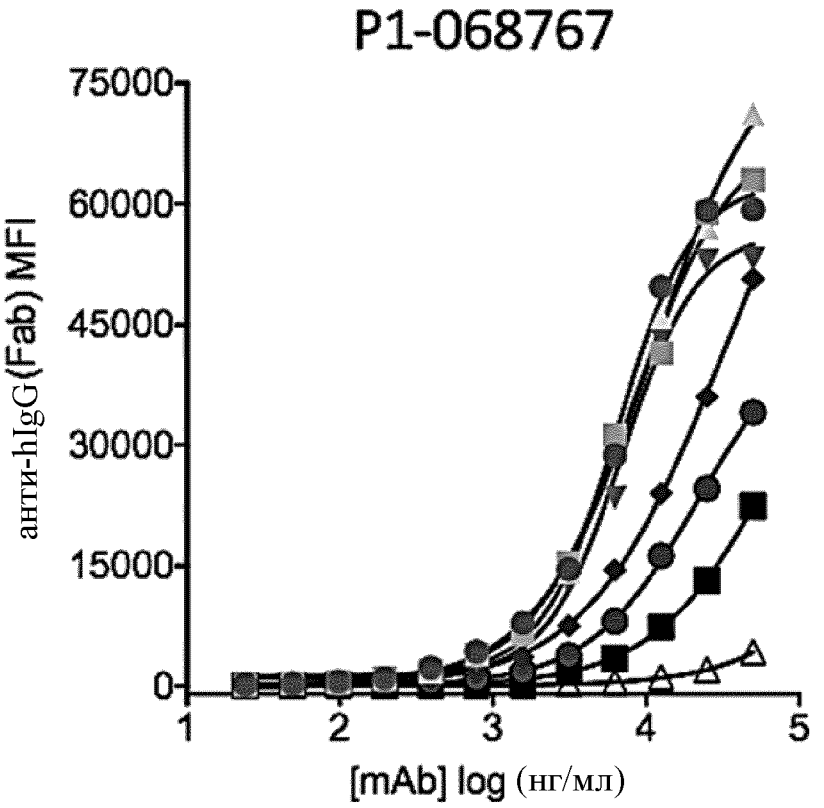
Фиг.7E


P1-068761
P1-068767
P1-061029
pH 7.4
pH 6.0
Ответ связывания hVISTA (RU)
Время (с)

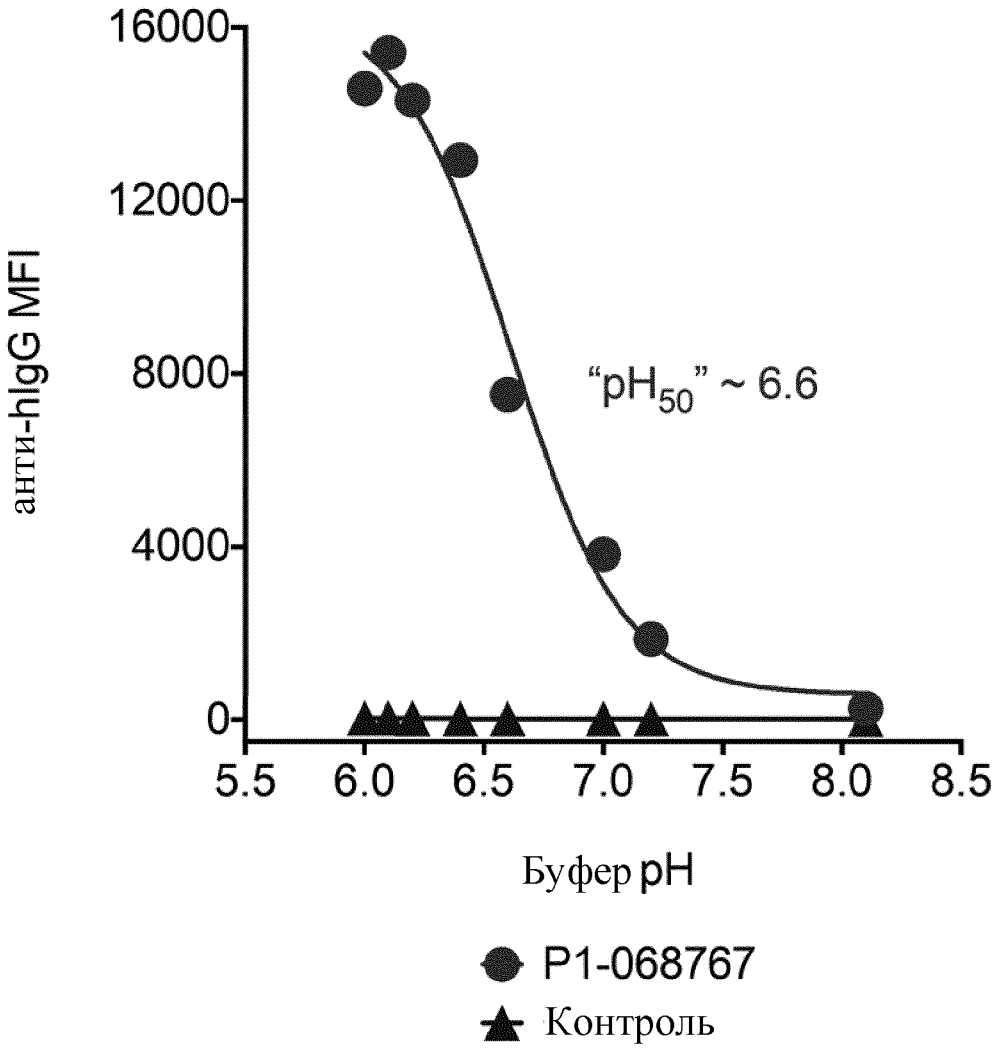
Фиг.7F


P1-068761
75000
60000
45000
30000
15000
0
1
2
3
4
5
анти-hIgG (Fab) MFI
[mAb] log (нг/мл)
pH 6.0
pH 6.1
pH 6.2
pH 6.4
pH 6.6
pH 7.0
pH 7.2
pH 8.1

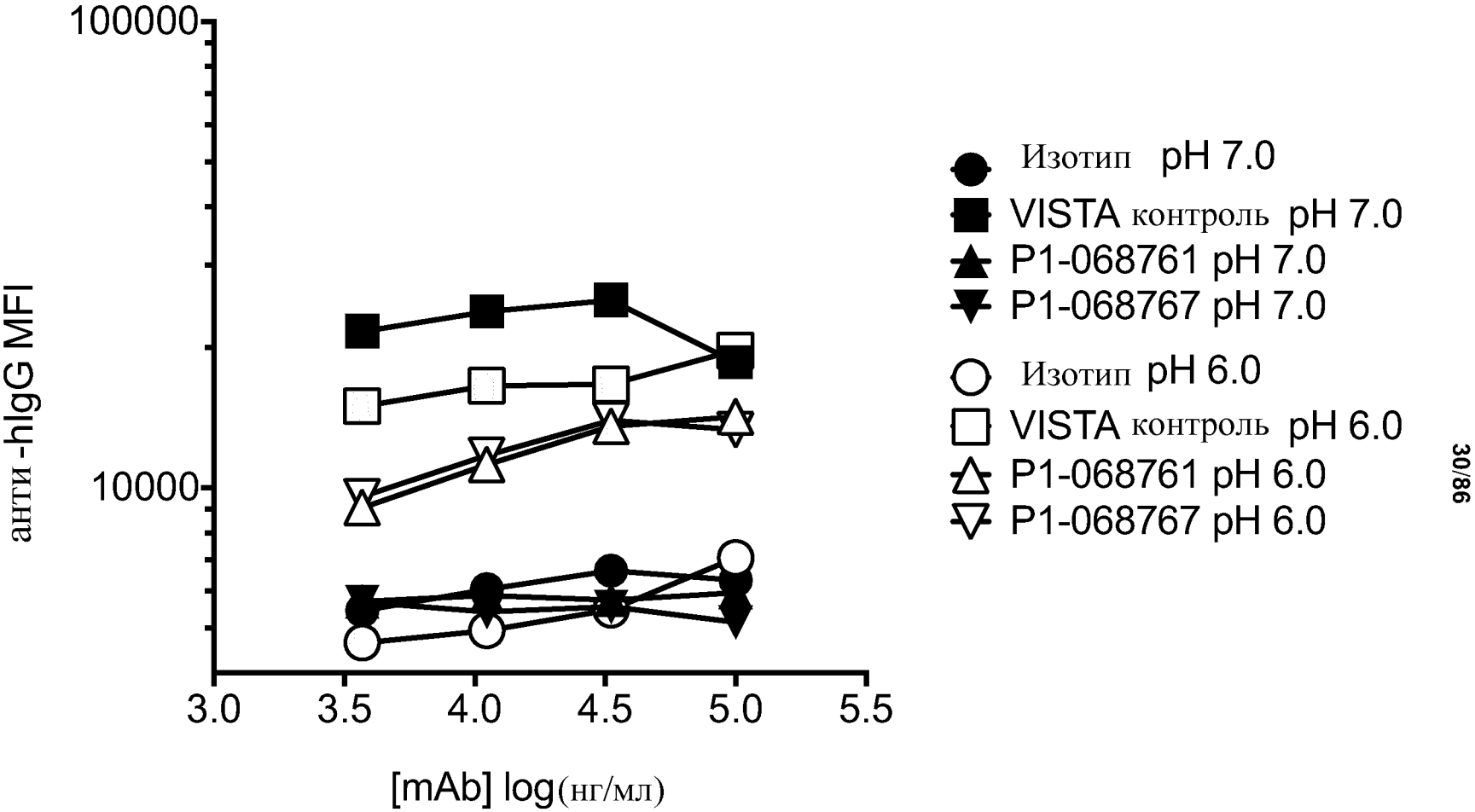
Фиг.8A


P1-068767
75000
60000
45000
30000
15000
0
1
2
3
4
5
анти-hIgG (Fab) MFI
[mAb] log (нг/мл)

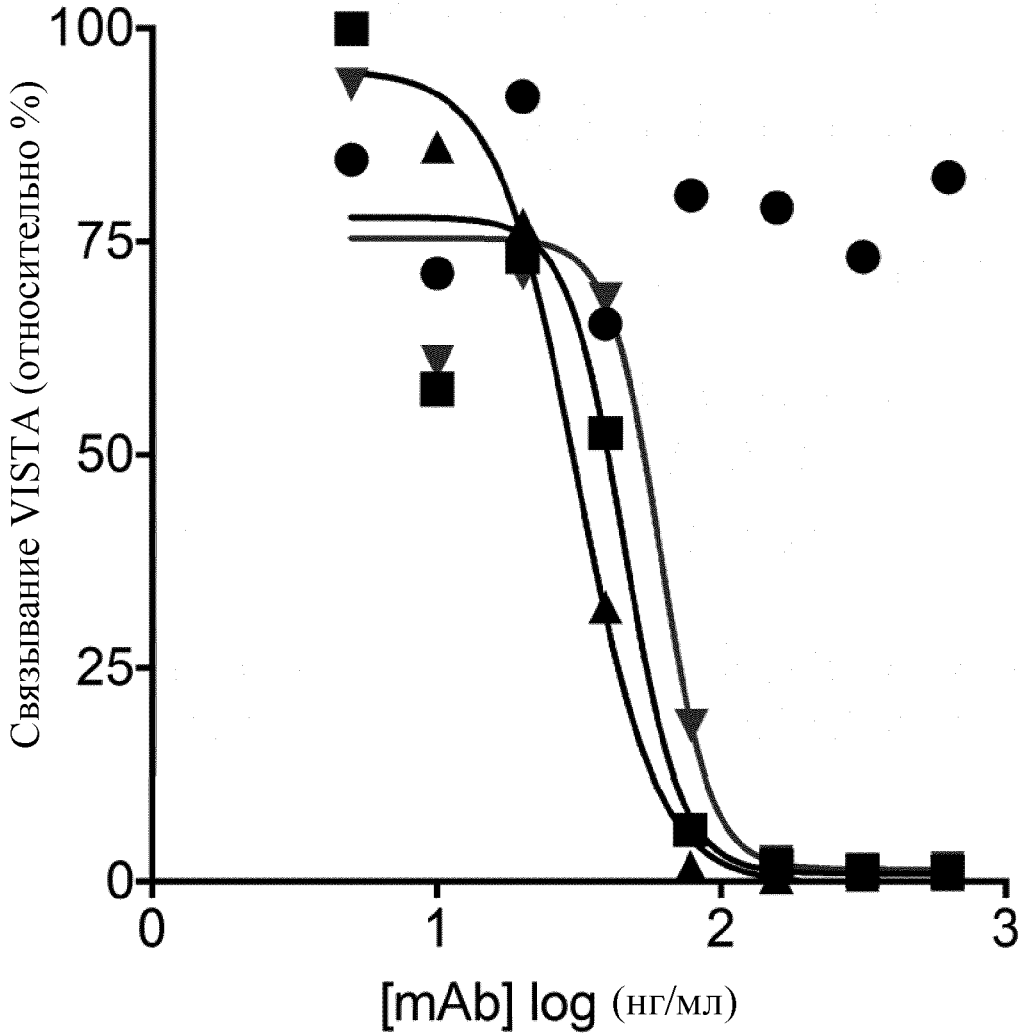
Фиг.8B


16000
12000
8000
4000
0
анти-hIgG MFI
“pH50” ~ 6.6
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
8.5
Буфер pH
P1-068767
Контроль

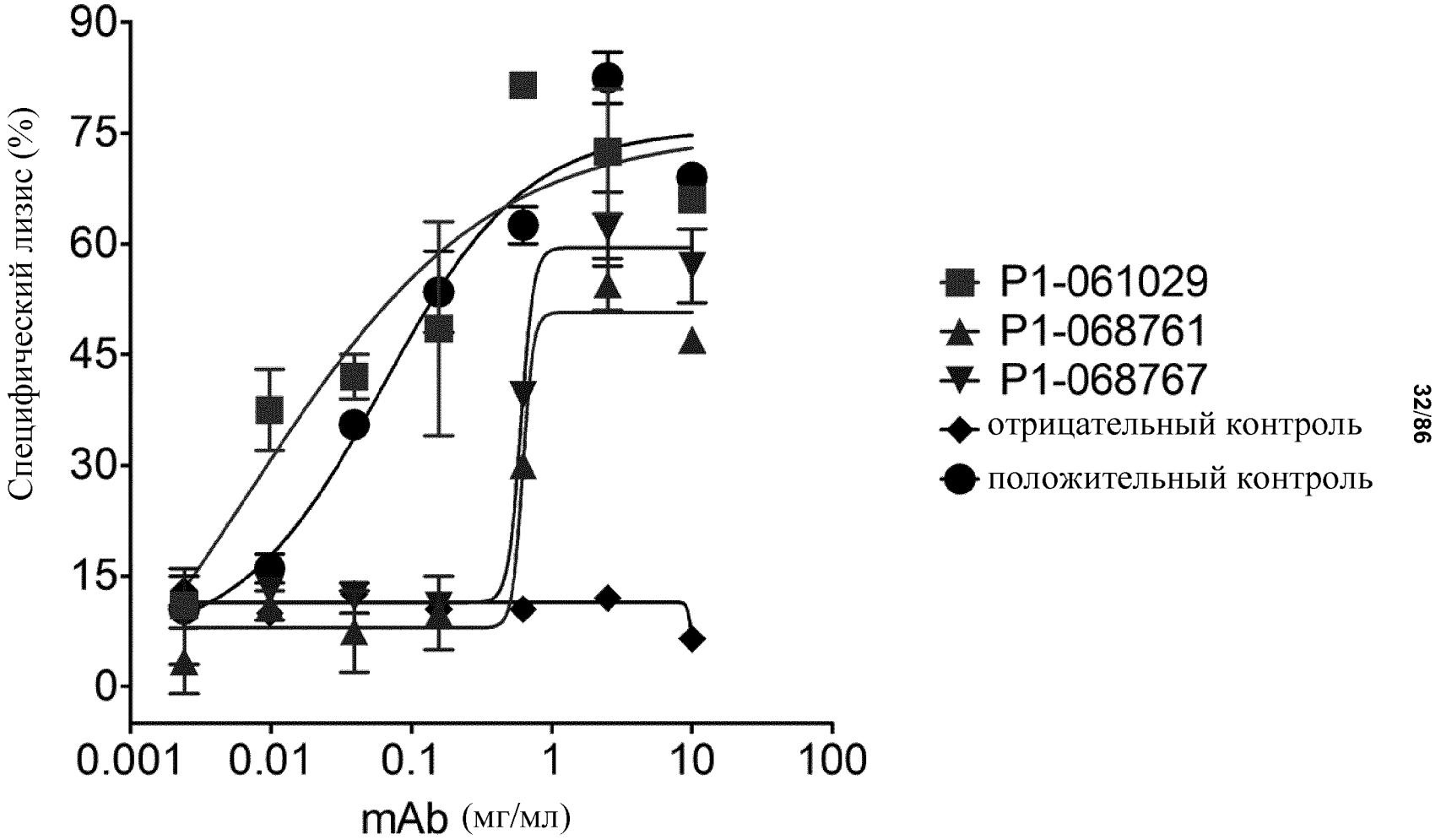
Фиг.8C


100000
10000
анти -hIgG MFI
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
[mAb] log(нг/мл)
Изотип pH 7.0
VISTA контроль pH 7.0
P1-068761 pH 7.0
P1-068767 pH 7.0
Изотип pH 6.0
VISTA контроль pH 6.0
P1-068761 pH 6.0
P1-068767 pH 6.0

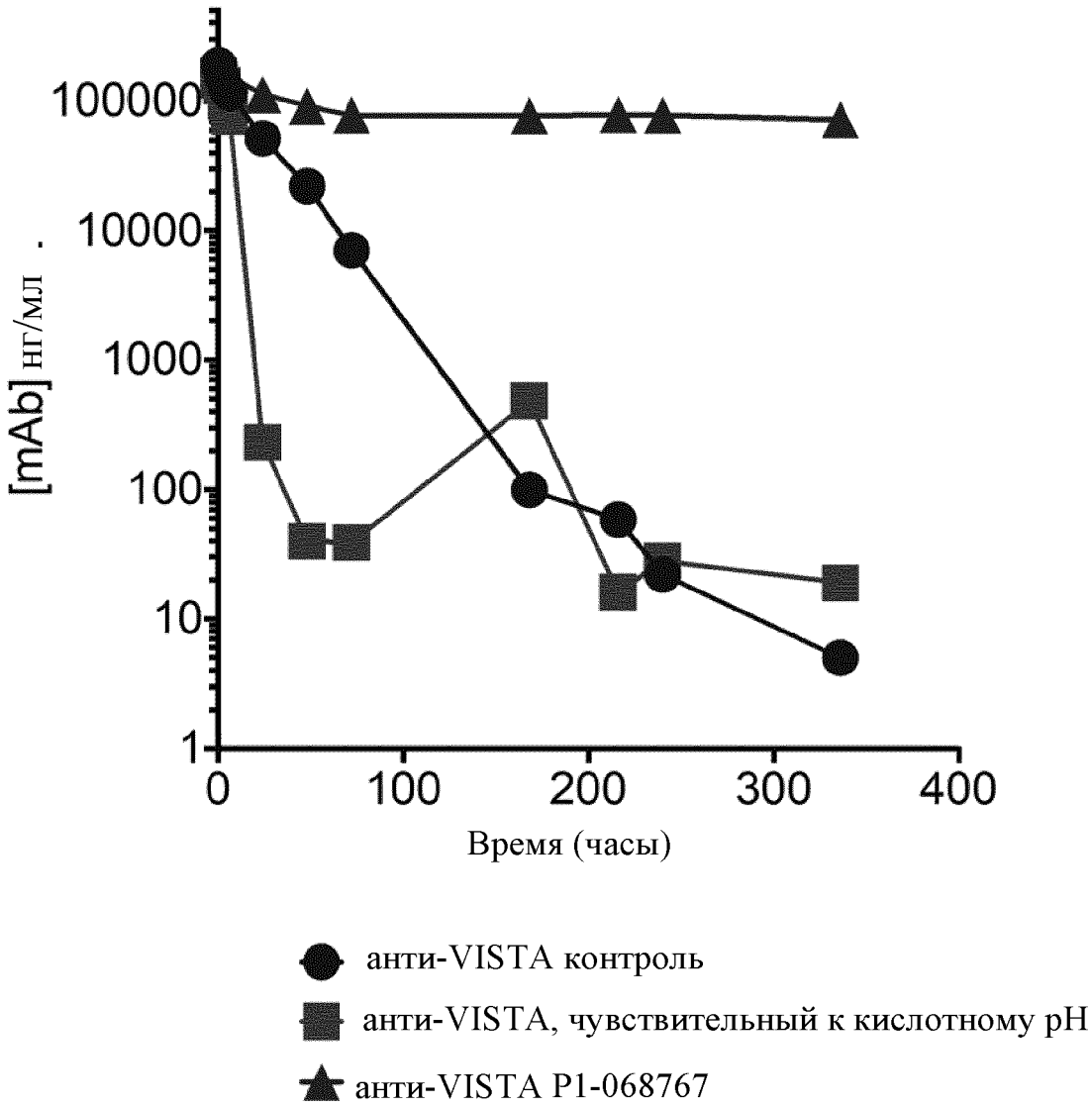
Фиг.8D


Связывание VISTA (относительно %)
100
75
50
25
0
0
1
2
3
[mAb] log (нг/мл)
Контроль
P1-061029
P1-068761
P1-068767

Фиг.8E


Специфический лизис (%)
90
75
60
45
30
15
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
mAb (мг/мл)
P1-061029
P1-068761
P1-068767
отрицательный контроль
положительный контроль

Фиг.8F


100000
10000
1000
100
10
1
[mAb] нг/мл
0
100
200
300
400
Время (часы)
анти-VISTA контроль
анти-VISTA, чувствительный к кислотному pH
анти-VISTA P1-068767

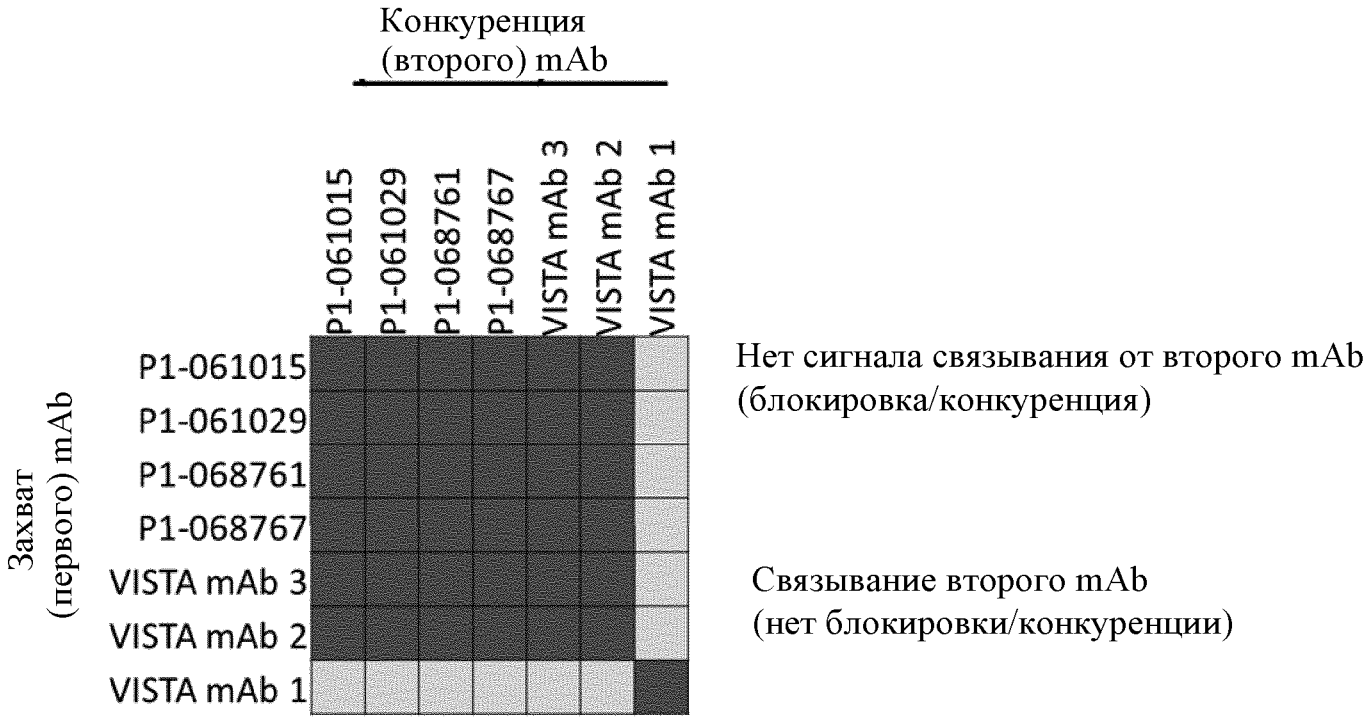
Фиг.9

Антитело	P1 ID	pH 7.4			pH 6.7			pH 6.0			HCDR1	HCDR2	HCDR3
		kd (1/c)	KD (M)	hVISTA %Rmax	kd (1/c)	KD (M)	hVISTA %Rmax	kd (1/c)	KD (M)	hVISTA %Rmax			
P1-068761_E100fF	P1-070874	1.3E-03	2.0E-08	73.3	2.2E-04	1.3E-09	117.0	1.3E-04	1.9E-10	130.1	....E.E...	......EE.....	.....H.....
P1-068761_E55A_E100fF	P1-070898	1.7E-03	1.4E-08	82.3	2.8E-04	1.5E-09	119.8	1.8E-04	2.6E-10	133.7	....E.E...	.....E.....	.....H.....
P1-068761_H100G_E100fF	P1-070880	2.3E-03	4.1E-08	61.8	4.0E-04	2.3E-09	116.7	2.1E-04	2.3E-10	126.7	....E.E...	......EE.....	.....
P1-068761_E30D_E100fF	P1-070896	3.5E-03	4.8E-08	65.2	5.7E-04	3.7E-09	112.6	3.3E-04	4.3E-10	130.4	......E...	......EE.....	.....H.....
P1-068761_E56N_E100fF	P1-070902	3.0E-03	6.5E-08	47.4	6.1E-04	6.5E-09	85.9	3.8E-04	1.4E-09	116.5	....E.E...	......E.....	.....H.....
P1-068761_E32Y	P1-070866	2.5E-03	1.8E-08	102.5	6.4E-04	1.6E-09	120.9	4.1E-04	2.1E-10	123.1	....E.....	......EE.....	.....H.....E..
P1-068761_E32Y_E55A	P1-070882	2.7E-03	2.3E-08	89.3	6.0E-04	2.0E-09	116.3	5.7E-04	3.1E-10	117.6	....E.....	.....E.....	.....H.....E..
P1-068761_E32Y_E56N	P1-070884	3.2E-03	4.2E-08	73.7	8.3E-04	5.1E-09	104.4	7.0E-04	1.2E-09	115.8	....E.....	......E.....	.....H.....E..
P1-068761_E30D_E32Y	P1-070876	3.5E-03	2.1E-08	110.8	9.9E-04	2.0E-09	124.0	7.1E-04	2.4E-10	124.9	.....	......EE.....	.....H.....E..
P1-068761_E32Y_H100G	P1-070886	5.5E-03	7.2E-08	68.0	1.3E-03	5.0E-09	113.4	9.2E-04	4.8E-10	120.4	....E.....	......EE.....	.....E..
P1-068761_E32Y_E100fF	P1-070888	1.9E-03	3.7E-09	132.1	9.5E-04	1.1E-09	125.0	1.1E-03	2.5E-10	120.8	....E.....	......EE.....	.....H.....
P1-068761	P1-068761	NB	NB	0.7	6.6E-03	7.1E-08	49.7	1.4E-03	2.6E-09	122.5	....E.E...	......EE.....	.....H.....E..
P1-068761_E55A	P1-070868	NB	NB	2.8	6.4E-03	1.2E-07	42.2	1.7E-03	3.4E-09	113.1	....E.E...	.....E.....	.....H.....E..
P1-068761_H100G	P1-070872	NB	NB	2.9	1.4E-02	2.3E-07	36.1	5.2E-03	4.4E-09	121.0	....E.E...	......EE.....	.....E..
P1-068761_E56N	P1-070870	NB	NB	1.7	>1E-02	~8.2E-06	17.6	5.5E-03	1.9E-08	86.3	....E.E...	......E.....	.....H.....E..
P1-068761_E55A_E56N	P1-070878	NB	NB	0.9	2.9E-02	2.1E-07	16.4	5.6E-03	2.1E-08	79.3	....E.E...	.....	.....H.....E..
P1-068761_E30D	P1-070864	NB	NB	0.4	1.8E-02	3.7E-07	25.6	6.2E-03	8.3E-09	109.9	......E...	......EE.....	.....H.....E..
P1-068761_E30D_E55A	P1-070890	NB	NB	1.8	>1E-02	~1.1E-07	22.1	7.4E-03	1.2E-08	99.1	......E...	.....E.....	.....H.....E..
P1-061029	P1-061029	7.5E-03	3.2E-08	93.4	4.4E-03	1.1E-08	96.9	8.2E-03	4.5E-09	98.5	GFTLDDYAMH	GINWNSANIGYADSVKG	VPGYSGGWIDAFDV
P1-068761_E56N_H100G	P1-070900	NB	NB	4.4	NB	NB	19.4	8.1E-03	1.0E-08	110.9	....E.E...	......E.....	.....E..
P1-068761_E30D_H100G	P1-070894	NB	NB	3.1	>1E-02	~8.1E-08	14.6	2.1E-02	1.5E-08	91.9	......E...	......EE.....	.....E..
P1-068761_E30D_E56N	P1-070892	NB	NB	0.4	>1E-02	~3.2E-08	8.3	3.4E-02	5.0E-08	56.3	......E...	......E.....	.....H.....E..

Фиг.10A

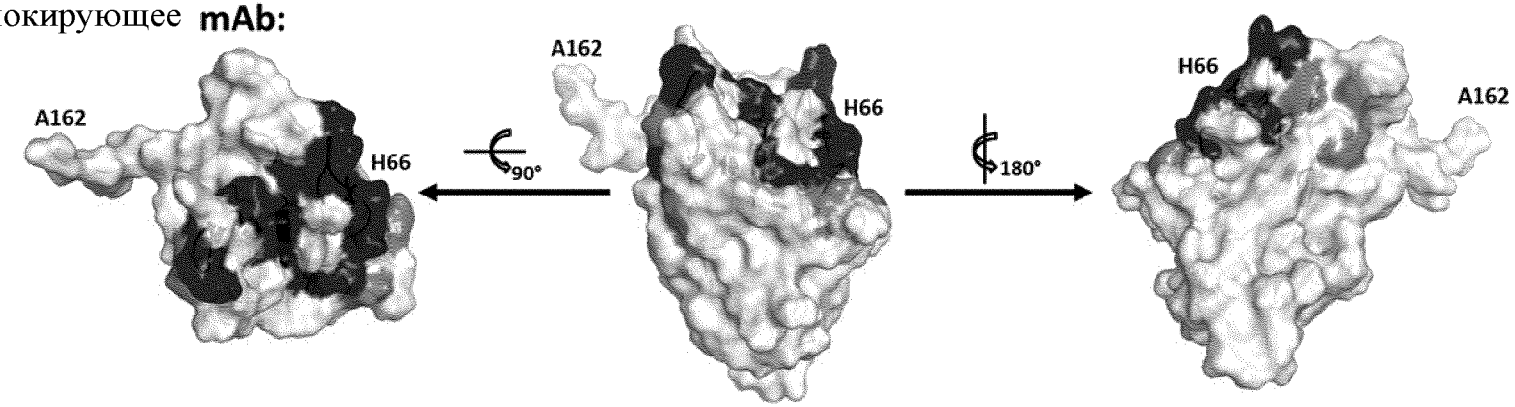
Антитело	P1 ID	pH 7.4			pH 6.7			pH 6.0			HCDR1	HCDR2	HCDR3
		kd (1/c)	KD (M)	hVISTA %Rmax	kd (1/c)	KD (M)	hVISTA %Rmax	kd (1/c)	KD (M)	hVISTA %Rmax			
P1-068767_D52N_D102V	P1-070930	6.7E-03	8.7E-08	60.0	1.8E-03	7.5E-09	101.0	1.2E-03	8.8E-10	114.6	....E.....	......E.....	..........E..
P1-068767_D52N	P1-070906	NB	NB	3.9	6.7E-03	2.1E-07	38.9	1.5E-03	3.2E-09	116.6	....E.....	......E.....	..........E.D
P1-068767_D52N_E55A	P1-070916	NB	NB	2.3	5.5E-03	1.2E-07	33.7	1.5E-03	4.0E-09	112.0	....E.....	.....	..........E.D
P1-068767_E55A_D102V	P1-070932	1.0E-02	2.8E-07	35.4	3.1E-03	1.5E-08	85.7	2.0E-03	1.9E-09	111.3	....E.....	..D.....	..........E..
P1-068767_D102V	P1-070912	9.2E-03	1.7E-07	44.7	2.8E-03	1.4E-08	98.5	2.0E-03	1.3E-09	111.9	....E.....	..D...E.....	..........E..
P1-068767_E55A	P1-070908	NB	NB	2.8	8.5E-03	3.8E-07	26.8	2.3E-03	5.7E-09	108.0	....E.....	..D.....	..........E.D
P1-068767_E30D_D52N	P1-070914	NB	NB	4.5	1.1E-02	1.2E-07	35.8	2.3E-03	5.8E-09	105.7	.....	......E.....	..........E.D
P1-068767	P1-068767	NB	NB	1.9	7.2E-03	1.8E-07	31.1	2.4E-03	5.2E-09	111.7	....E.....	..D...E.....	..........E.D
P1-068767_E30D_D102V	P1-070926	1.1E-02	2.2E-07	40.8	3.5E-03	1.7E-08	95.7	3.0E-03	2.1E-09	114.8	.....	..D...E.....	..........E..
P1-068767_E30D	P1-070904	NB	NB	5.8	NB	NB	21.0	3.2E-03	9.6E-09	99.8	.....	..D...E.....	..........E.D
P1-068767_E30D_E55A	P1-070922	NB	NB	3.5	NB	NB	22.6	3.5E-03	8.3E-09	108.8	.....	..D.....	..........E.D
P1-061029	P1-061029	7.5E-03	3.2E-08	93.4	4.4E-03	1.1E-08	96.9	8.2E-03	4.5E-09	98.5	GFTLDDYAMH	GINWNSANIGYADSVKG	VPGYSGGWIDAFDV
P1-068767_E100fF_D102V	P1-070920	8.3E-03	4.1E-08	86.8	4.7E-03	1.1E-08	103.4	8.2E-03	2.7E-09	103.4	....E.....	..D...E.....	.....
P1-068767_E55A_E100fF	P1-070918	NB	NB	1.8	NB	NB	8.6	1.3E-02	6.2E-08	42.5	....E.....	..D.....	.....D
P1-068767_D52N_E100fF	P1-070928	NB	NB	9.4	>1E-02	~3.9E-08	22.7	6.6E-02	2.0E-08	64.0	....E.....	......E.....	.....D
P1-068767_E100fF	P1-070910	NB	NB	1.8	2.6E-02	5.2E-06	9.6	>1E-02	~4.2E-08	49.4	....E.....	..D...E.....	.....D
P1-068767_E30D_E100fF	P1-070924	NB	NB	1.0	2.7E-02	1.0E-05	7.0	>1E-02	~8.2E-08	32.9	.....	..D...E.....	.....D

Фиг.10B

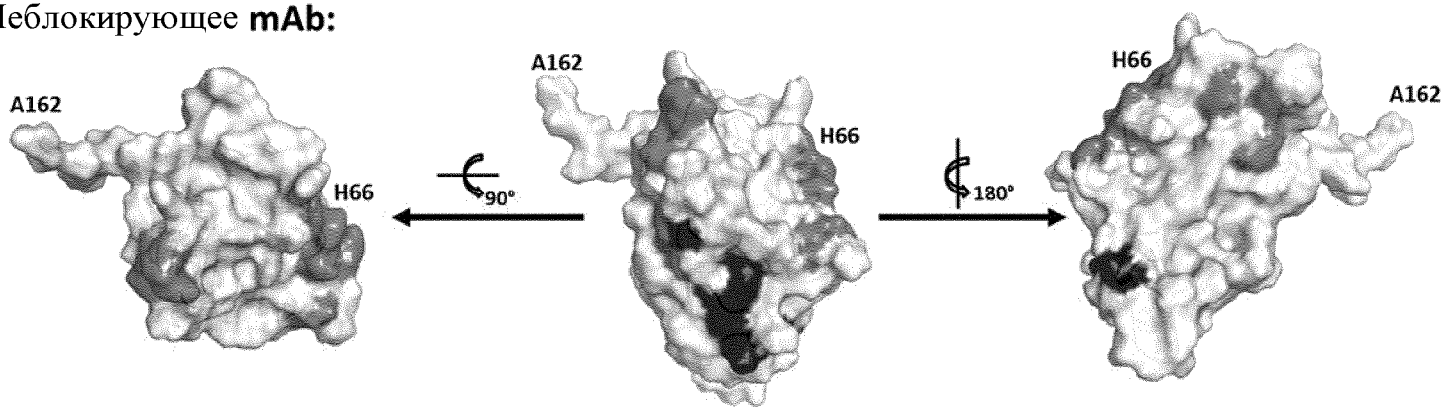

Конкуренция
(второго) mAb
P1-061015
P1-061029
P1-068761
P1-068767
VISTA mAb 3
VISTA mAb 2
VISTA mAb 1
Захват
(первого) mAb
P1-061015
P1-061029
P1-068761
P1-068767
VISTA mAb 3
VISTA mAb 2
VISTA mAb 1
Нет сигнала связывания от второго mAb
(блокировка/конкуренция)
Связывание второго mAb
(нет блокировки/конкуренции)

Фиг.11А

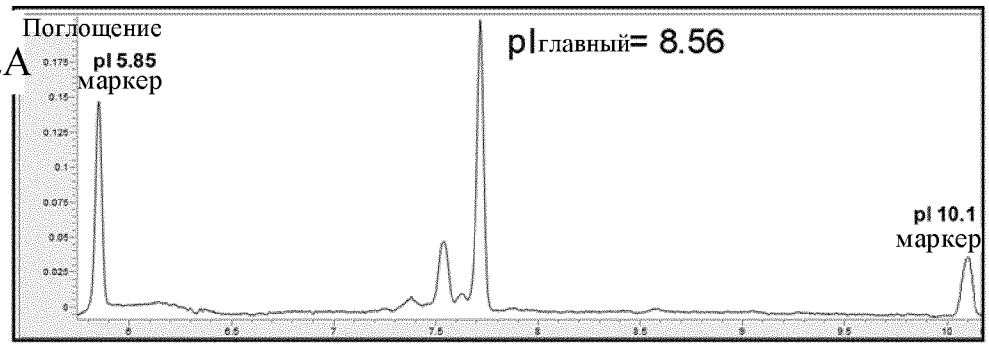
Фиг.11B



Фиг.11C



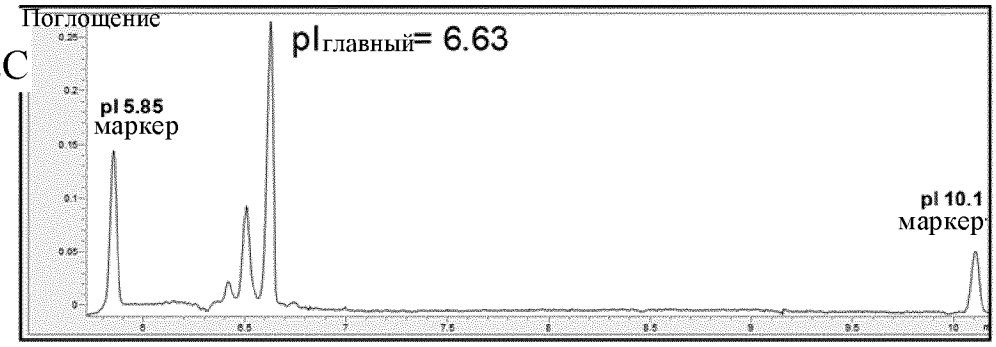
Фиг.12A

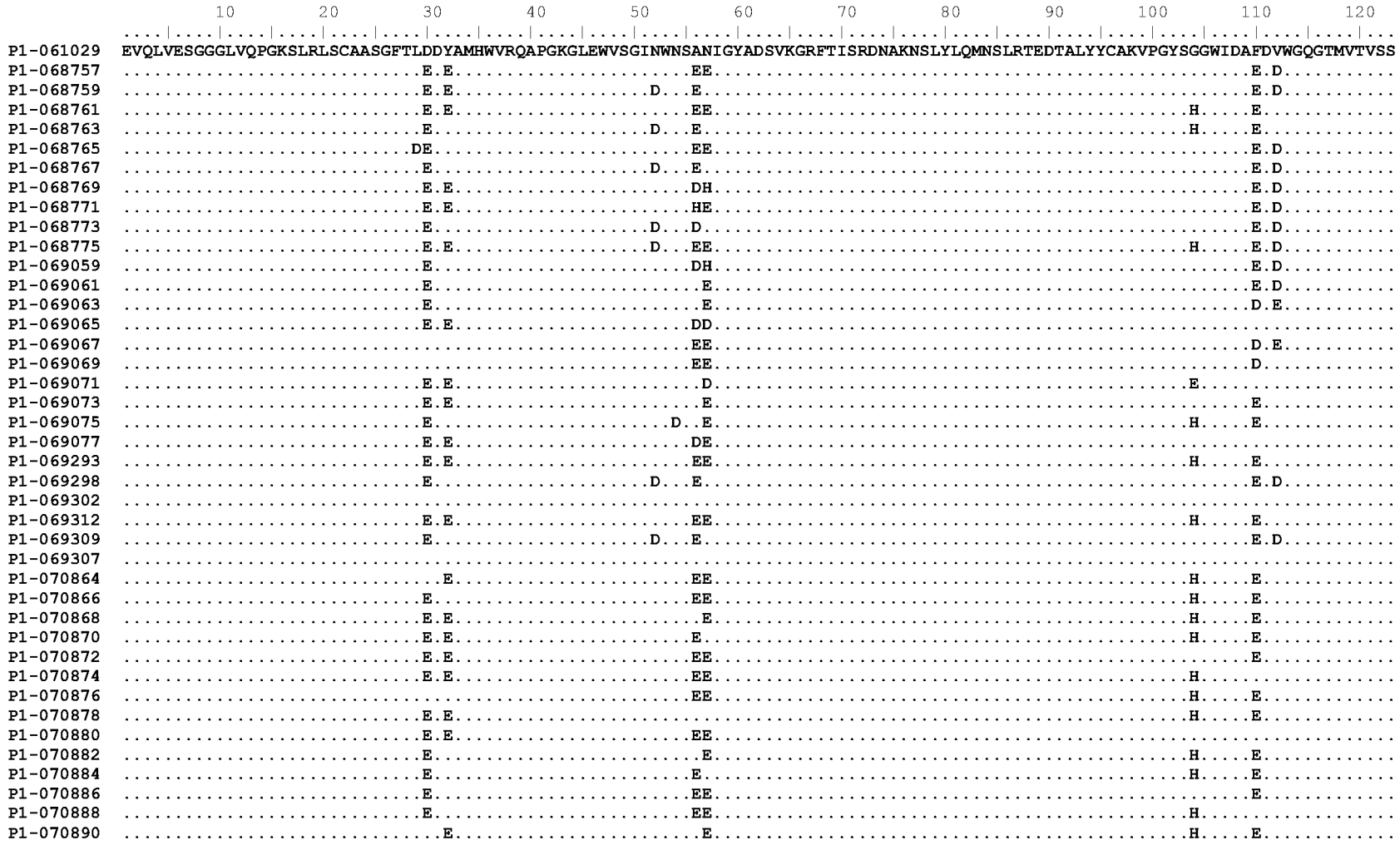


Фиг.12B

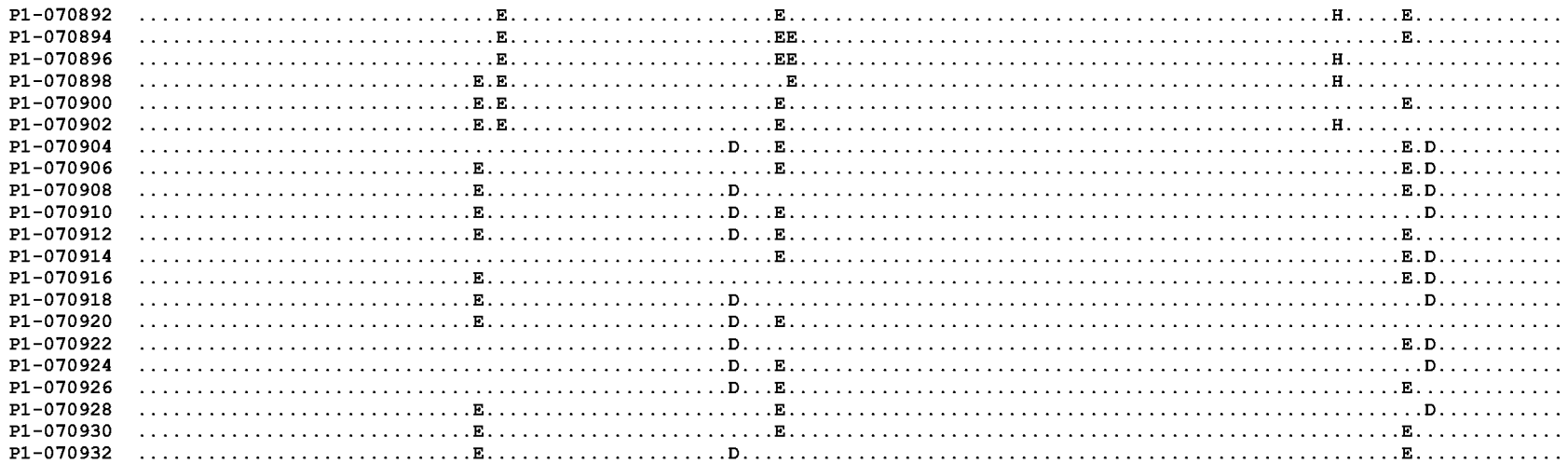


Фиг.12C

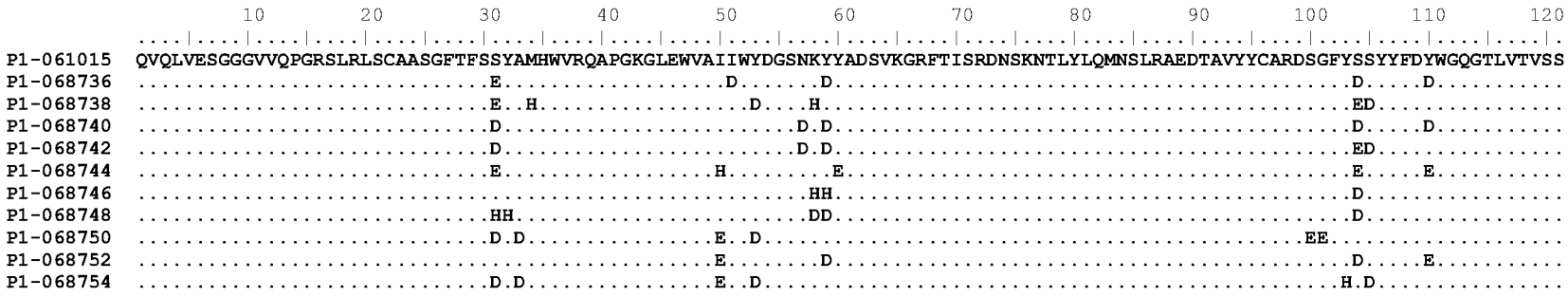



10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
P1-061029 EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMVTVSS
P1-068757
P1-068759
P1-068761
P1-068763
P1-068765
P1-068767
P1-068769
P1-068771
P1-068773
P1-068775
P1-069059
P1-069061
P1-069063
P1-069065
P1-069067
P1-069069
P1-069071
P1-069073
P1-069075
P1-069077
P1-069293
P1-069298
P1-069302
P1-069312
P1-069309
P1-069307
P1-070864
P1-070866
P1-070868
P1-070870
P1-070872
P1-070874
P1-070876
P1-070878
P1-070880
P1-070882
P1-070884
P1-070886
P1-070888
P1-070890

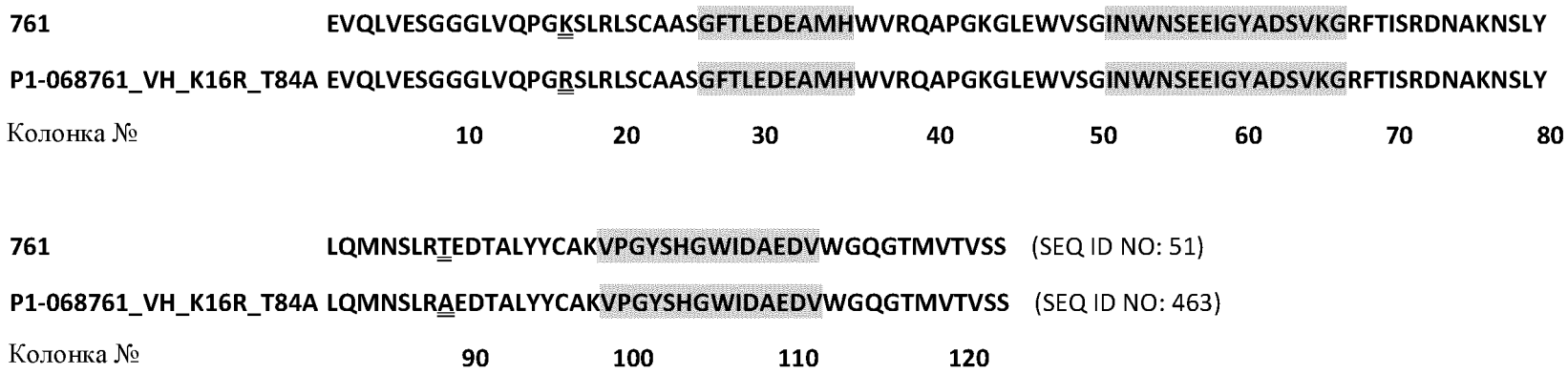
Фиг.13A



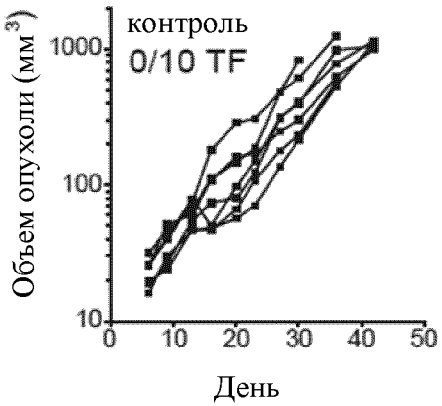
Фиг.13A (продолжение)


10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
P1-061015 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGFYSSYYFDYWGQGTLVTVSS
P1-068736 .....E.....D.....D.....D.....D.....
P1-068738 .....E..H.....D....H.....ED.....
P1-068740 .....D.....D.D.....D.....D.....
P1-068742 .....D.....D.D.....ED.....
P1-068744 .....E.....H.....E.....E.....E.....
P1-068746 .....HH.....D.....
P1-068748 .....HH.....DD.....D.....
P1-068750 .....D.D.....E..D.....EE.....
P1-068752 .....E.....D.....D.....E.....
P1-068754 .....D.D.....E..D.....H.D.....

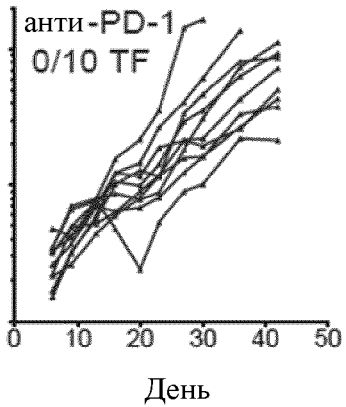
Фиг.13B


761 EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
P1-068761_VH_K16R_T84A EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
Колонка № 10 20 30 40 50 60 70 80
761 LQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 51)
P1-068761_VH_K16R_T84A LQMNSLRAEDTALYYCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 463)
Колонка № 90 100 110 120

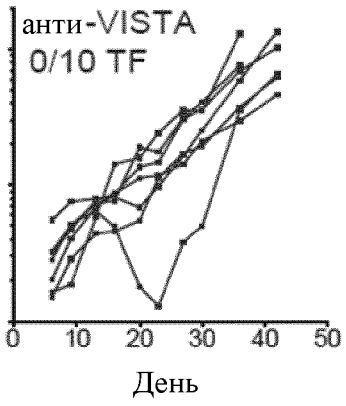
Фиг.14



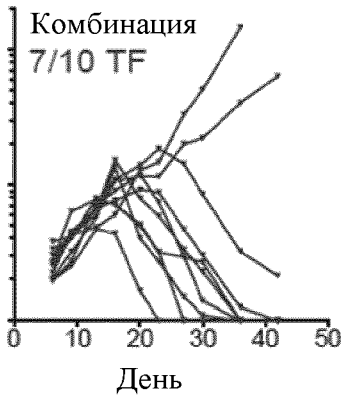
Фиг.15A



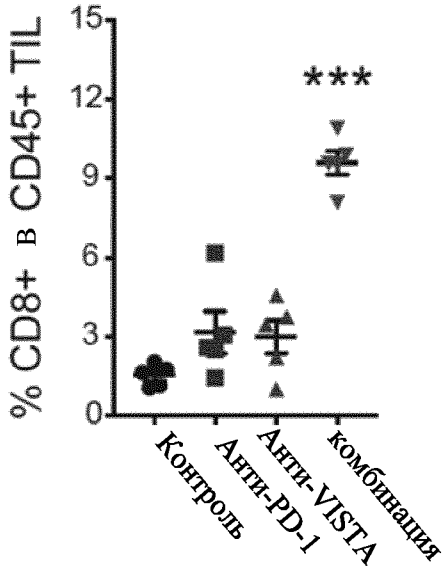
Фиг.15B



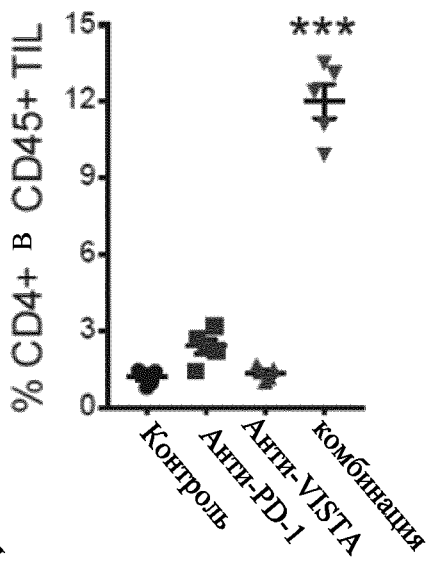
Фиг.15C



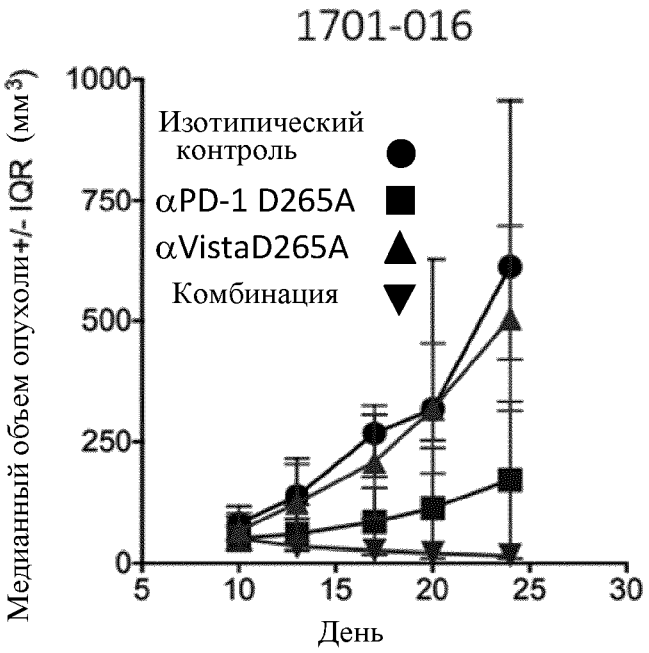
Фиг.15D



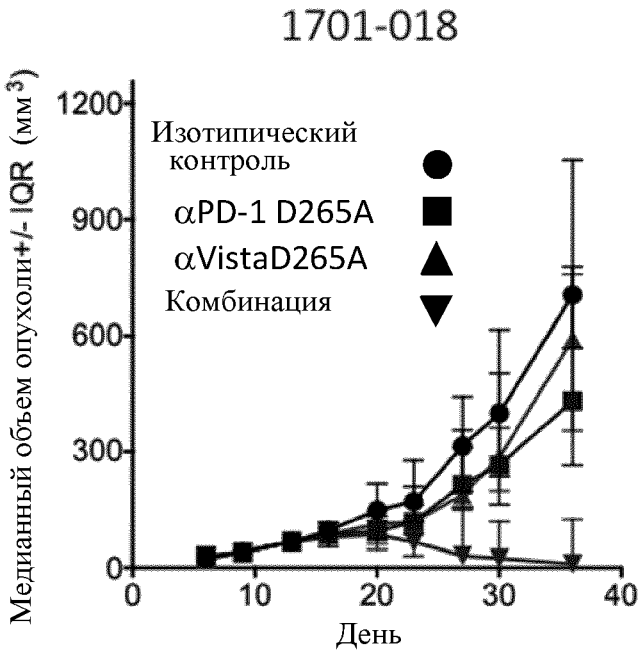
Фиг.15E



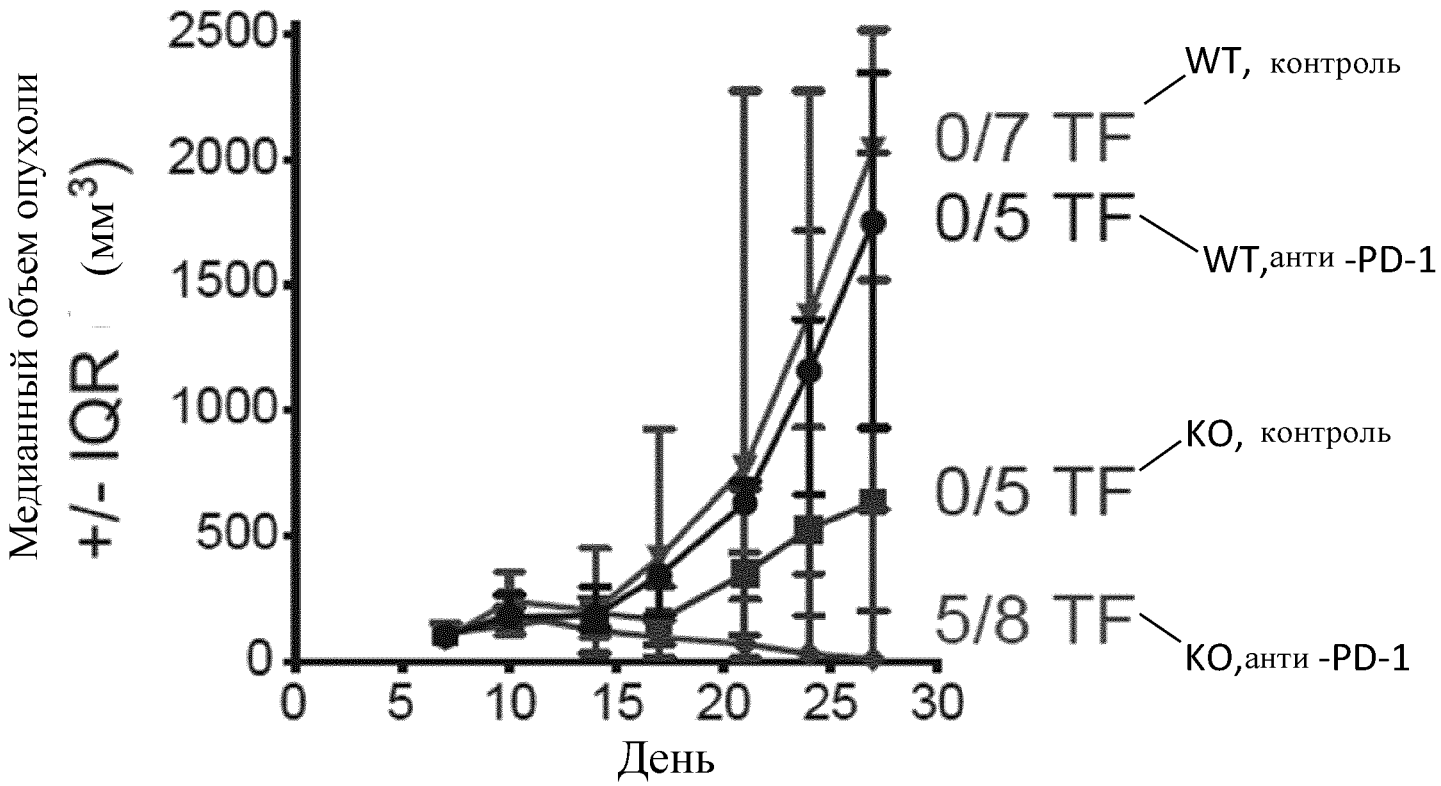
Фиг.15F



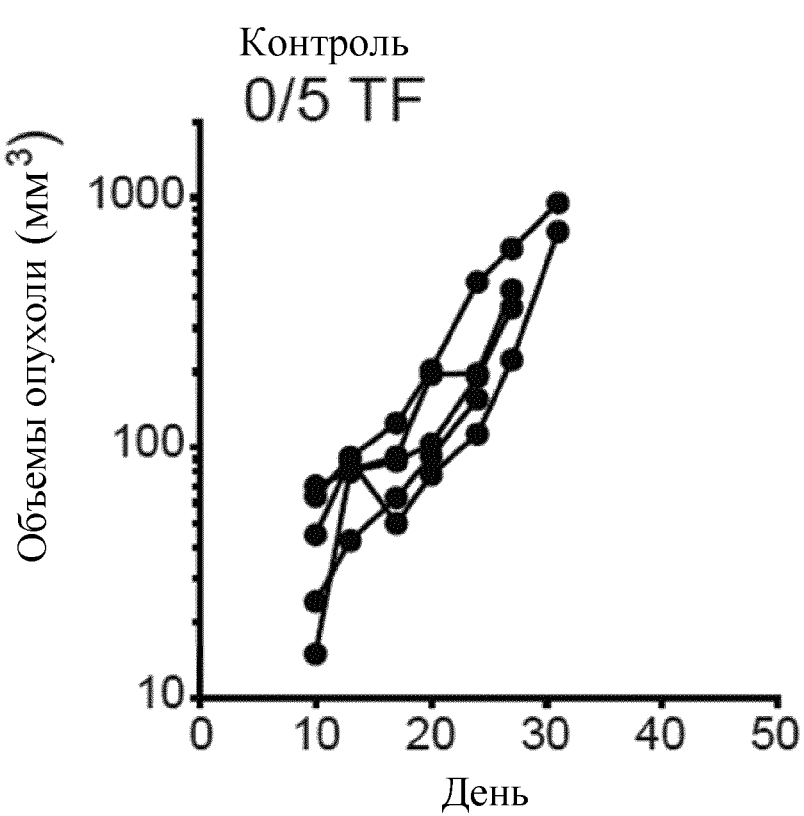
Фиг.15G



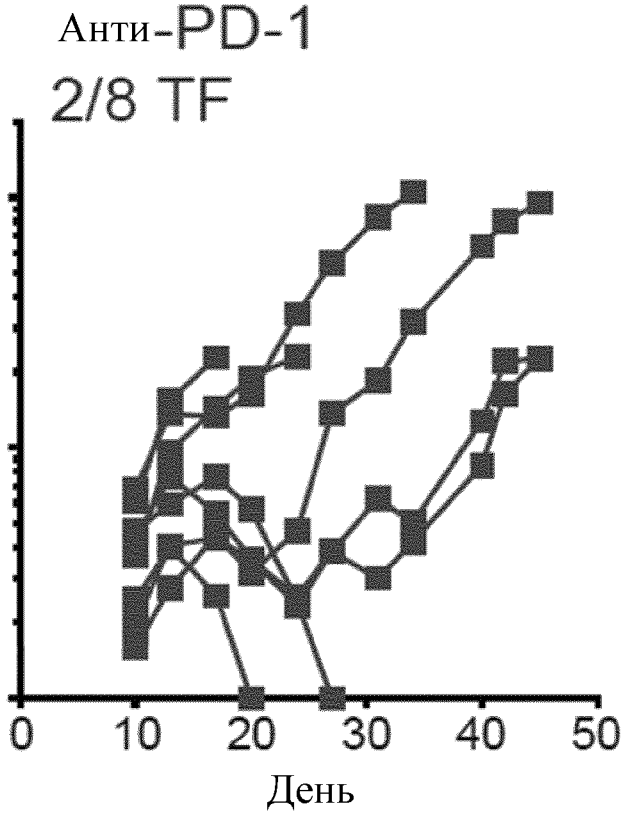
Фиг.15H


Медианный объем опухоли
+/- IQR (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
День
WT, контроль
0/7 TF
0/5 TF
WT,анти -PD-1
KO, контроль
0/5 TF
5/8 TF
KO,анти -PD-1

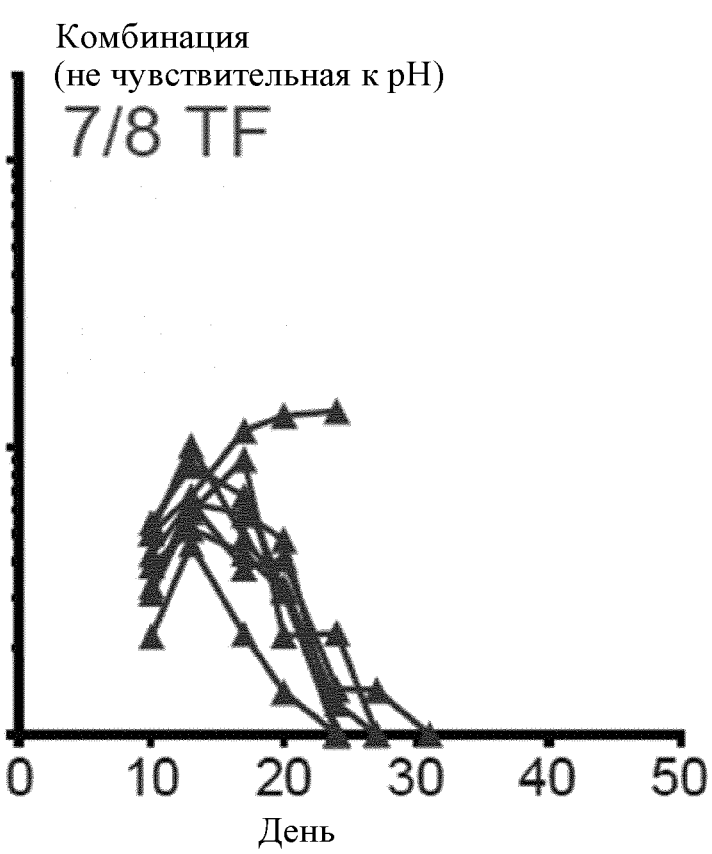
Фиг.15I



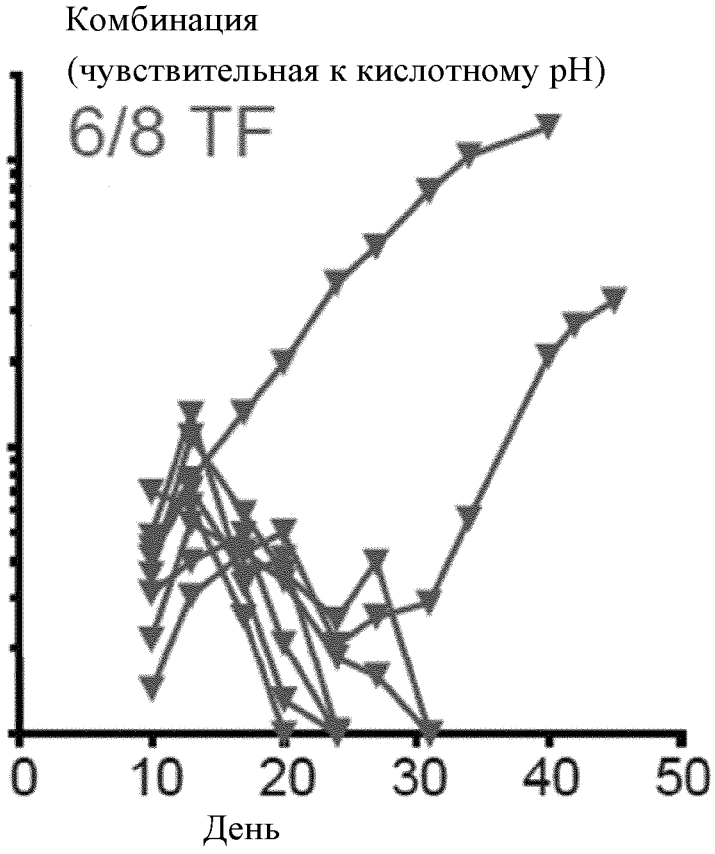
Фиг.15J



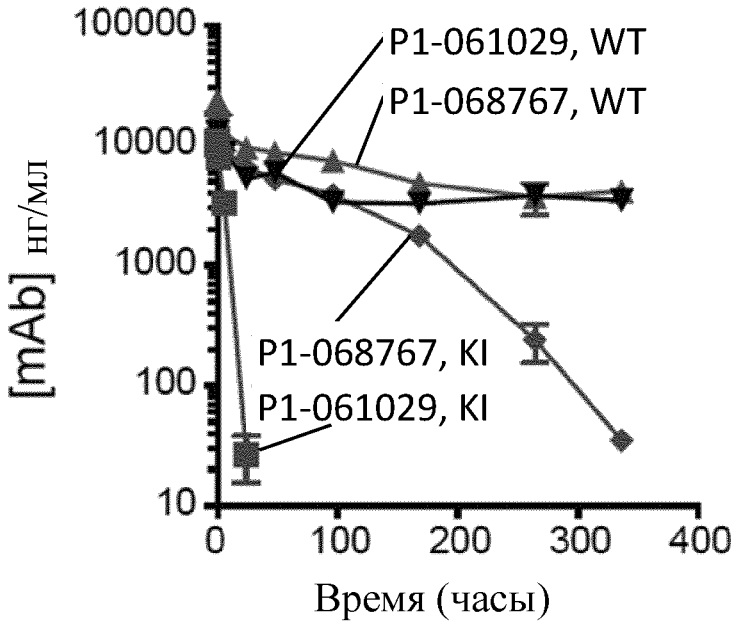
Фиг.15K



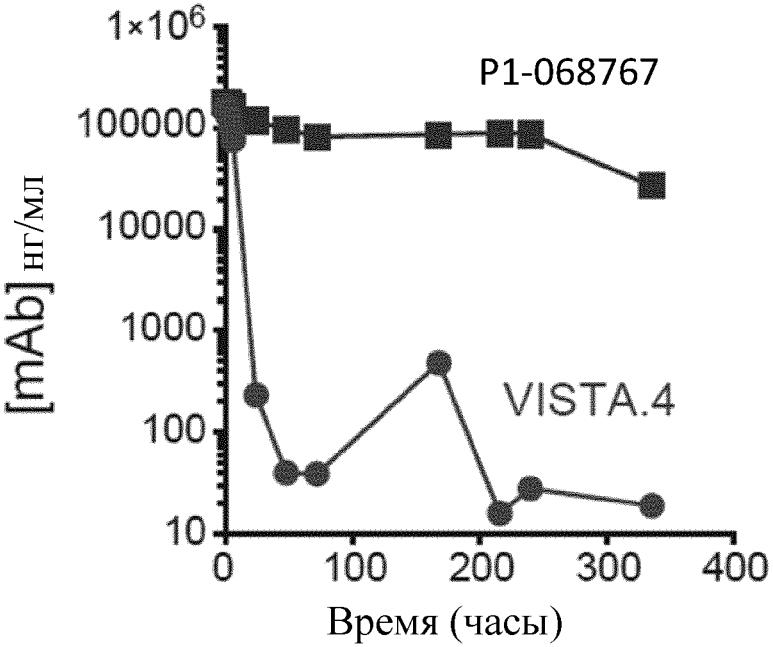
Фиг.15L



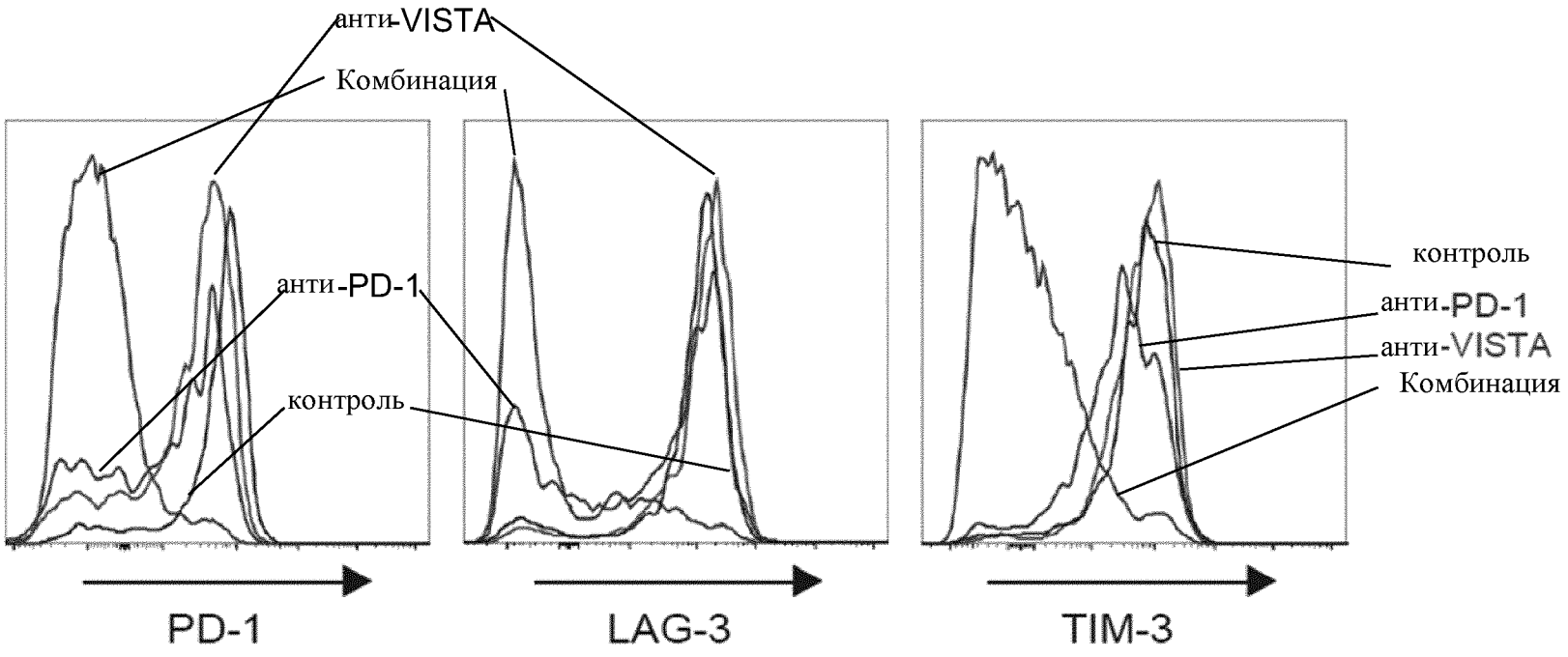
Фиг.15M



Фиг.15N



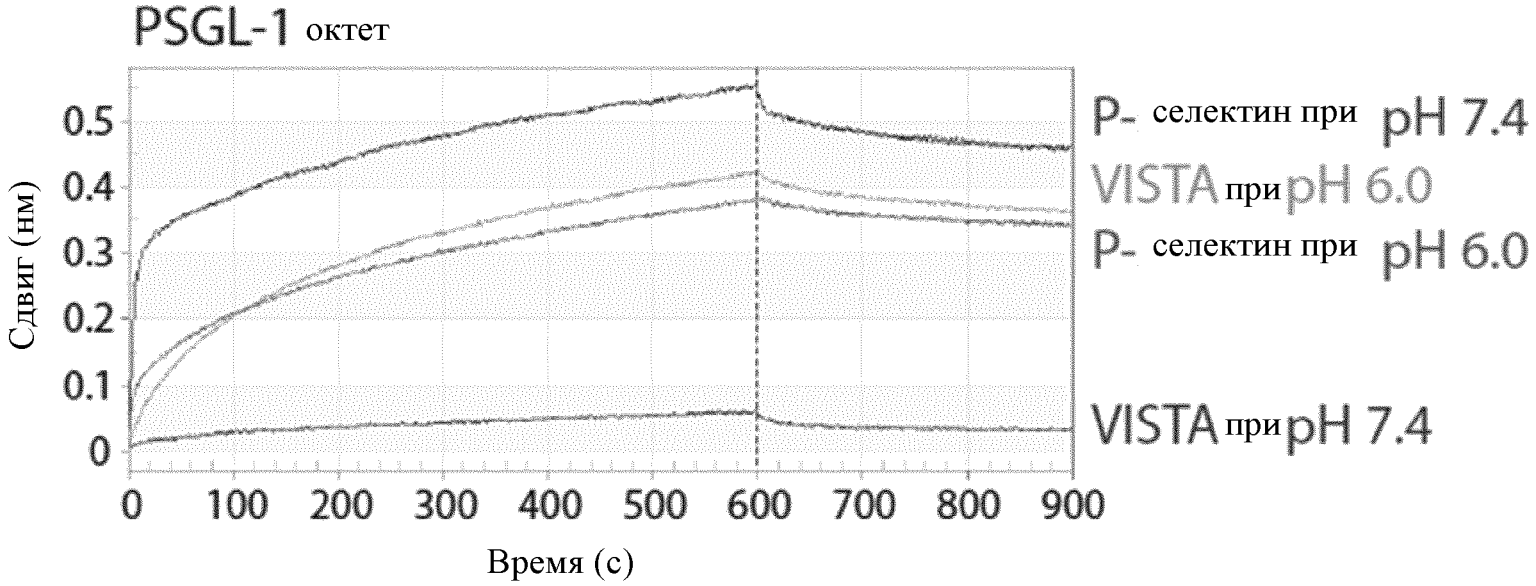
Фиг.15O



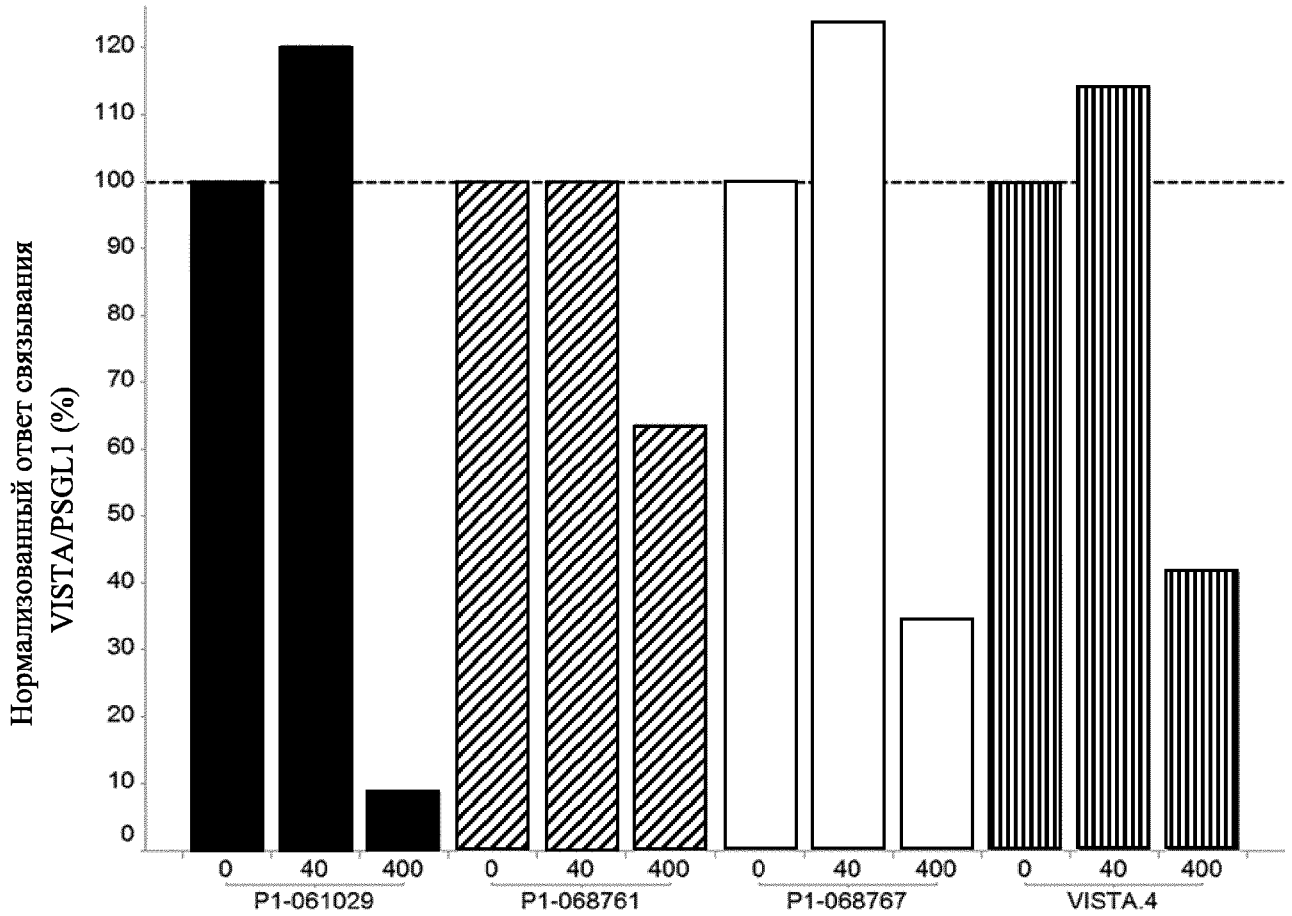
Фиг.16A

Фиг.16B

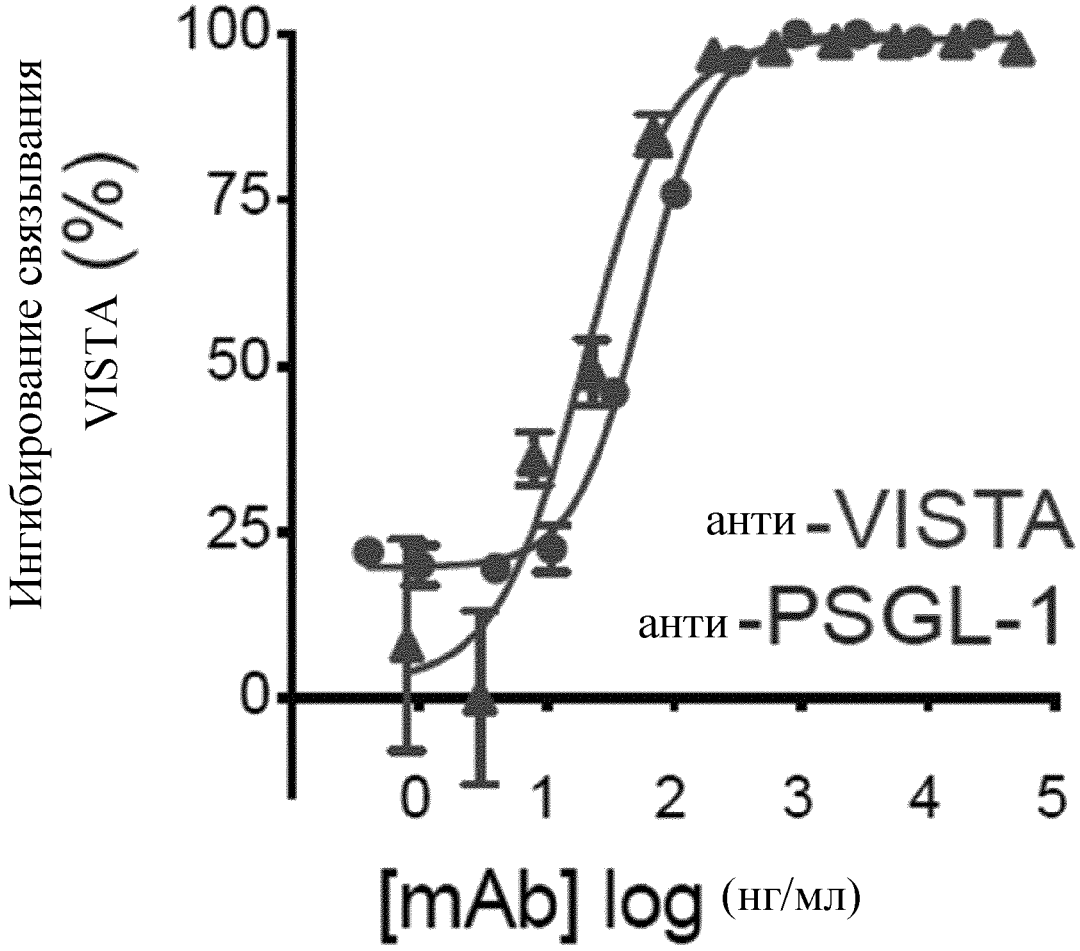
Фиг.16C


PSGL-1 октет
Сдвиг (нм)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
Время (с)
P- селектин при pH 7.4
VISTA при pH 6.0
P- селектин при pH 6.0
VISTA при pH 7.4

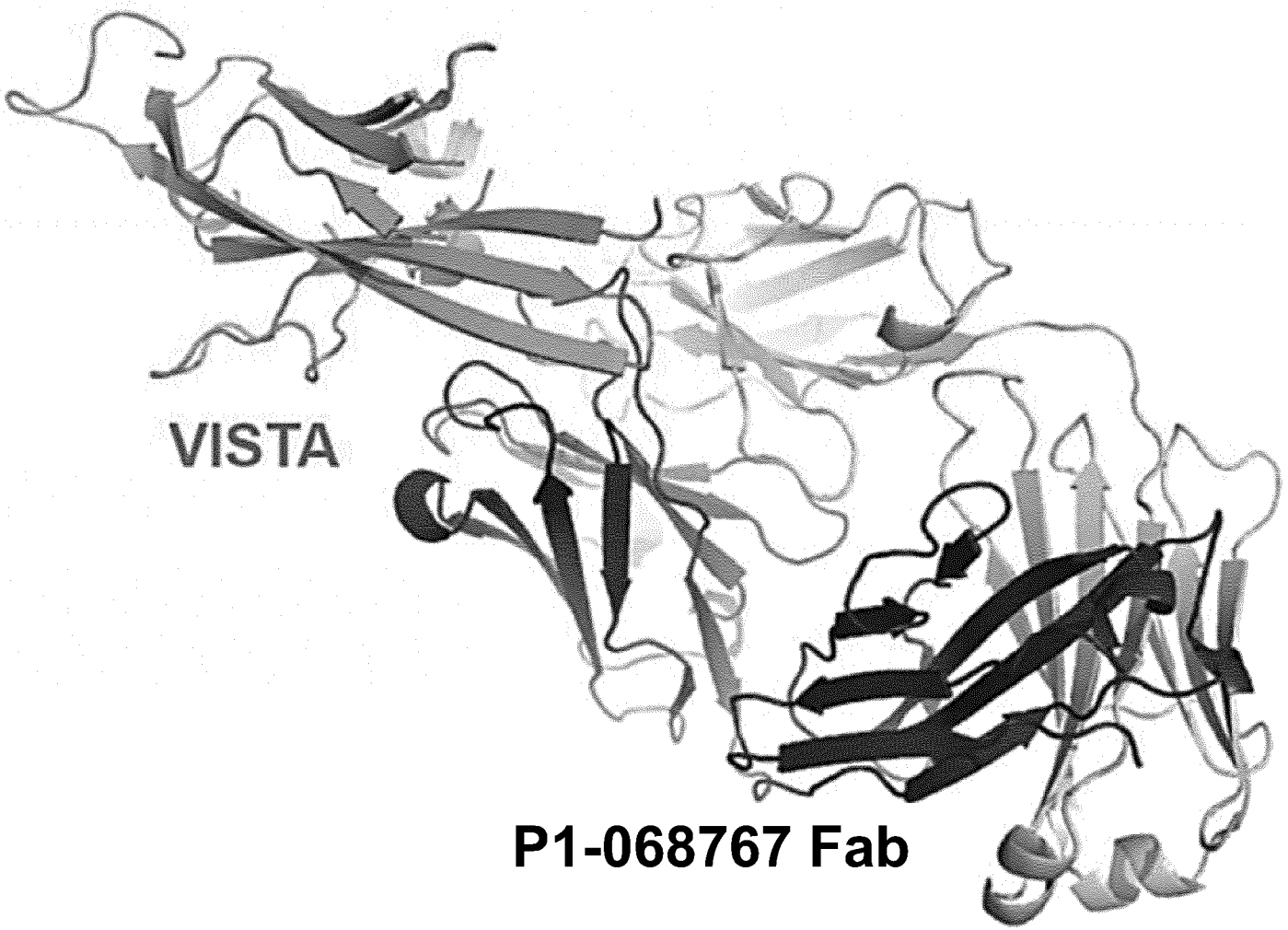
Фиг.17A


Нормализованный ответ связывания VISTA/PSGL1 (%)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
40
400
P1-061029
P1-068761
P1-068767
VISTA.4
Концентрация антитела (нМ):
Антитела:

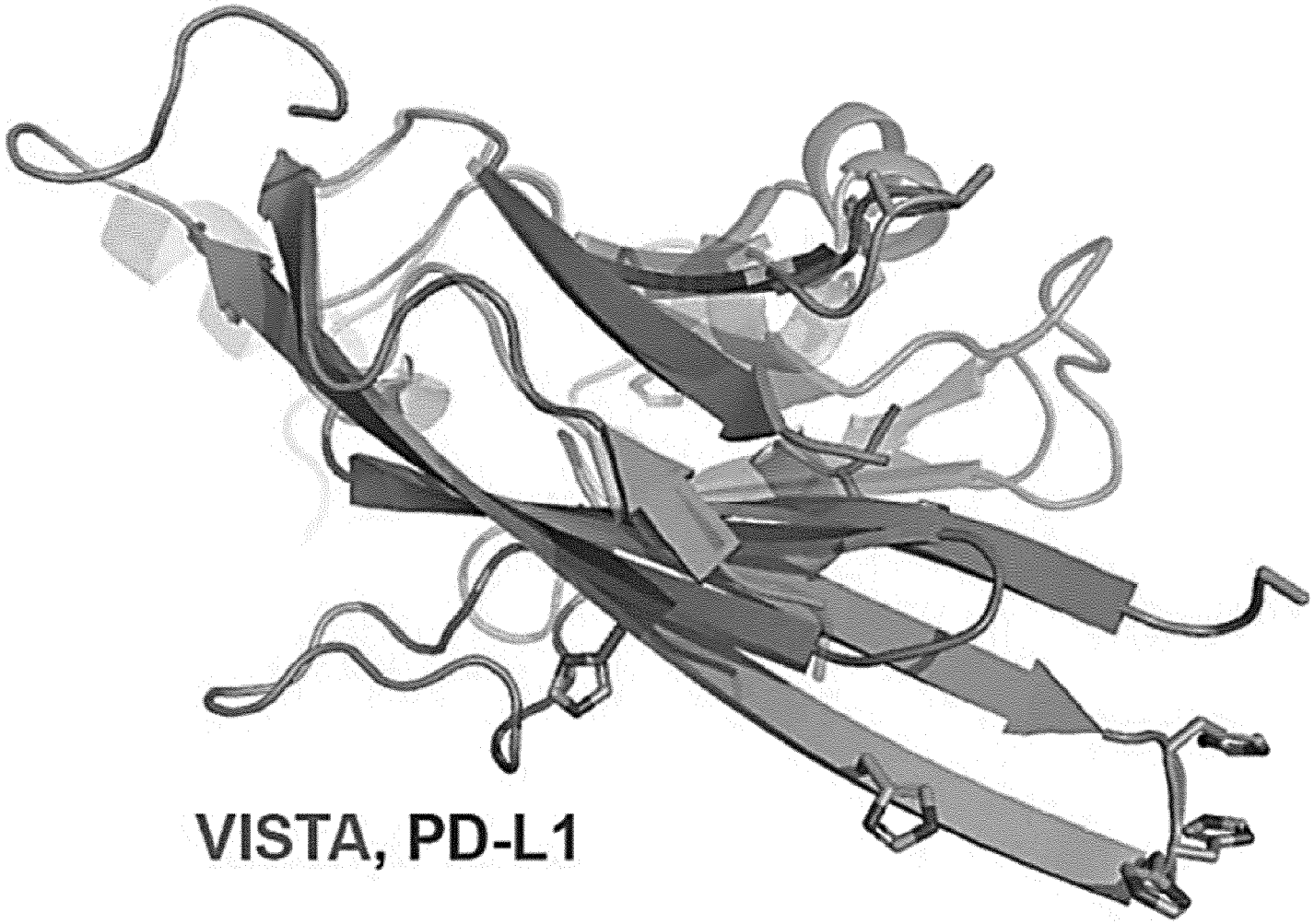
Фиг.17B


Ингибирование связывания VISTA (%)
100
75
50
25
0
0
1
2
3
4
5
анти-VISTA
анти-PSGL-1
[mAb] log (нг/мл)

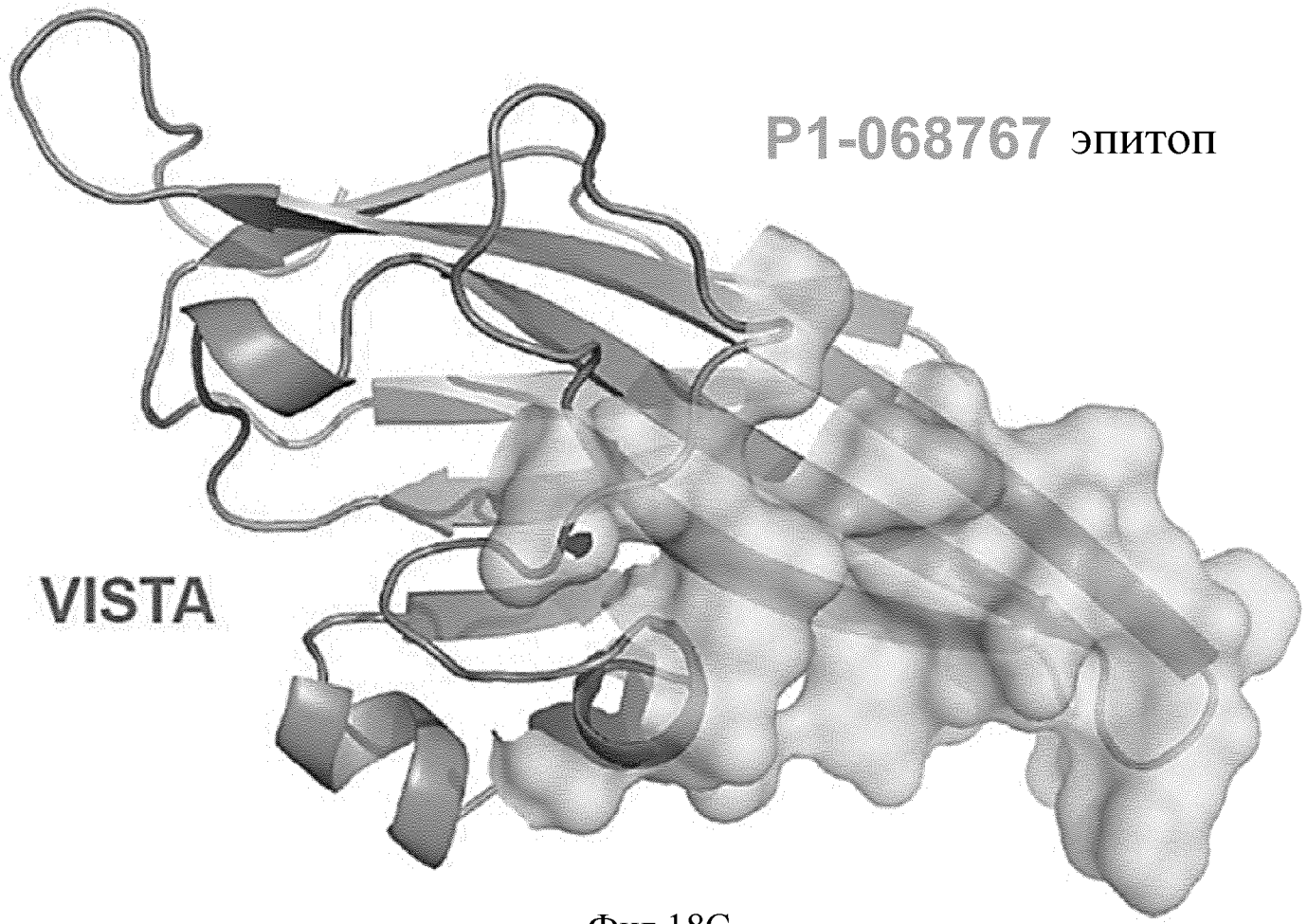
Фиг.17C



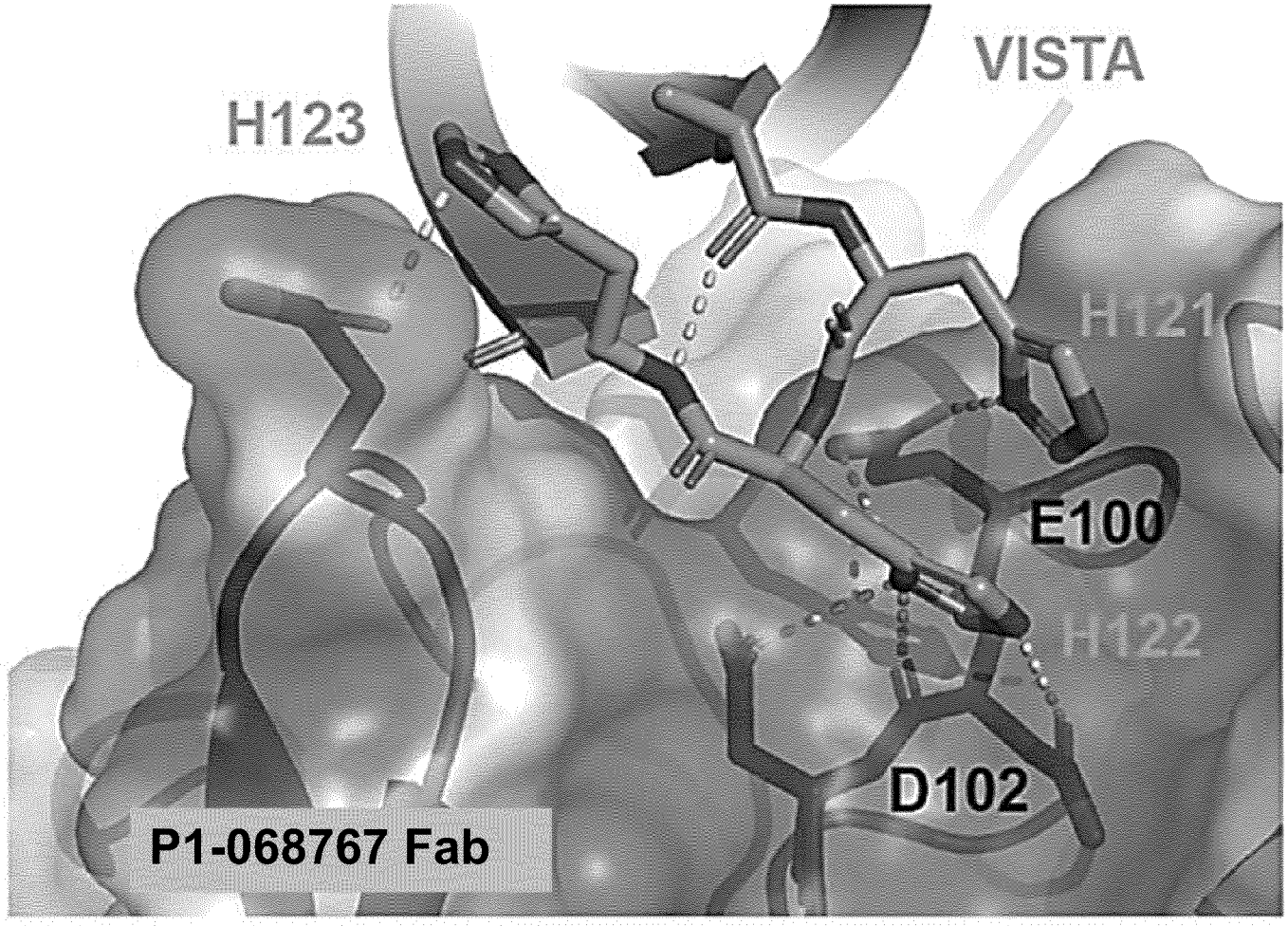
Фиг.18A



Фиг.18B

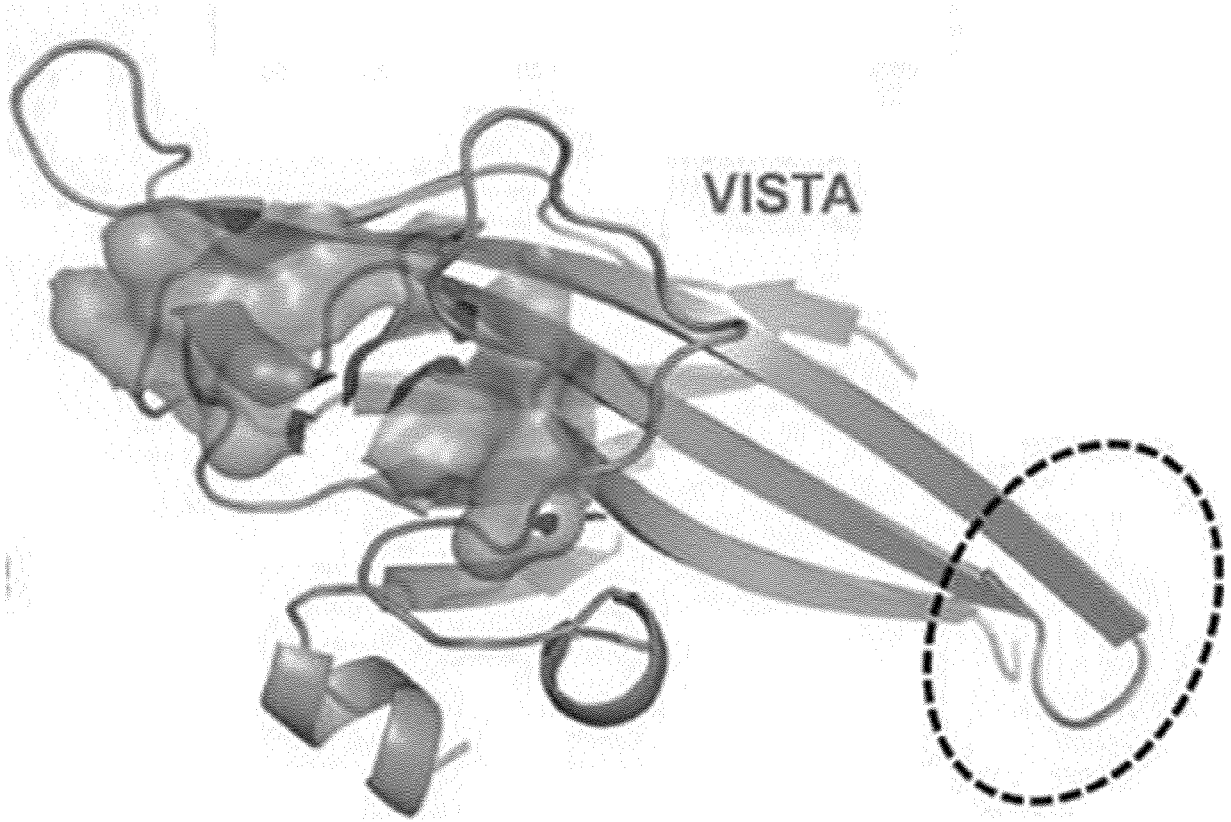


Фиг.18C

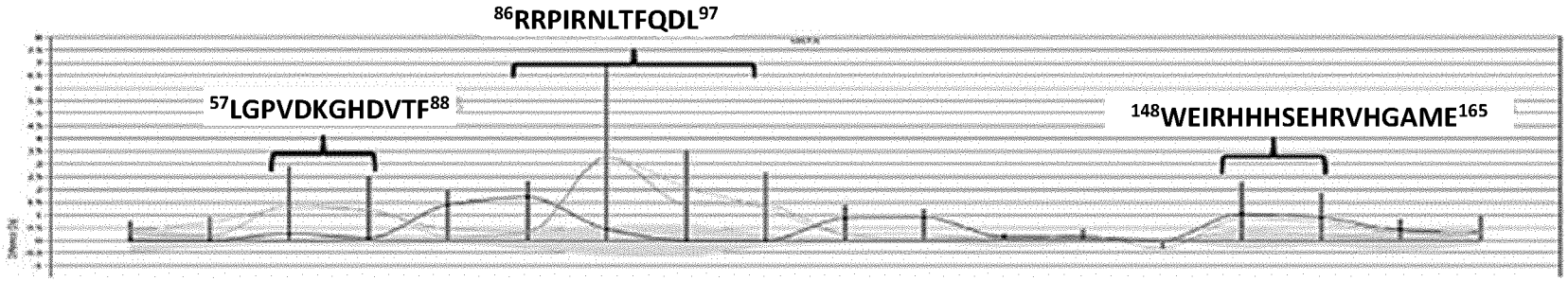


Фиг.18D

Эпитоп B (неблокирующий)



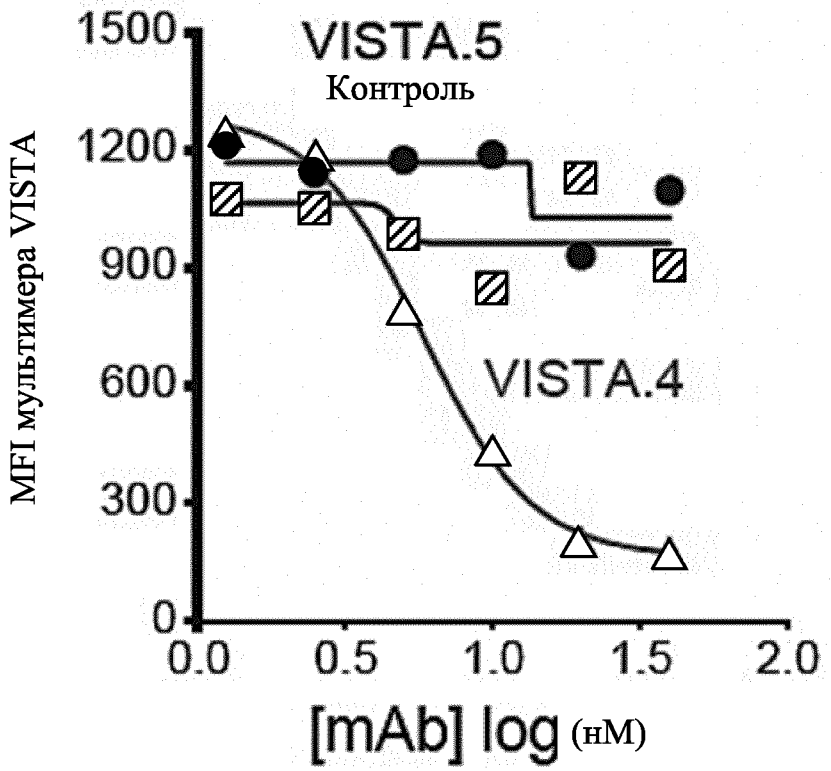
Фиг.18E



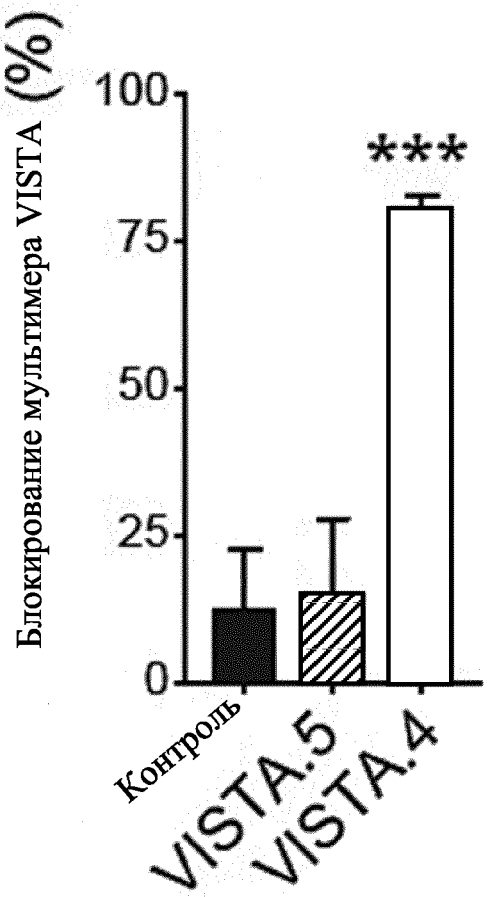
Фиг.19


```
          10                  20                  30                  40                  50
MGVPTALEAG SWRWGSLLFA LFLAASLGPV AAFKVATPYS LYVCPEGQNV
          60                  70                  80                  90                 100
TLTCRLLGPV DKGHDVTFYK TWYRSSRGEV QTCSERRPIR NLTFQDLHLH
         110                 120                 130                 140                 150
HGGHQAANTS HDLAQRHGLE SASDHHGNFS ITMRNLTLLD SGLYCCLVVE
         160                 170                 180                 190                 200
IRHHHSEHRV HGAMELQVQT GKDAPSNCVV YPSSSQDSEN ITAAALATGA
```

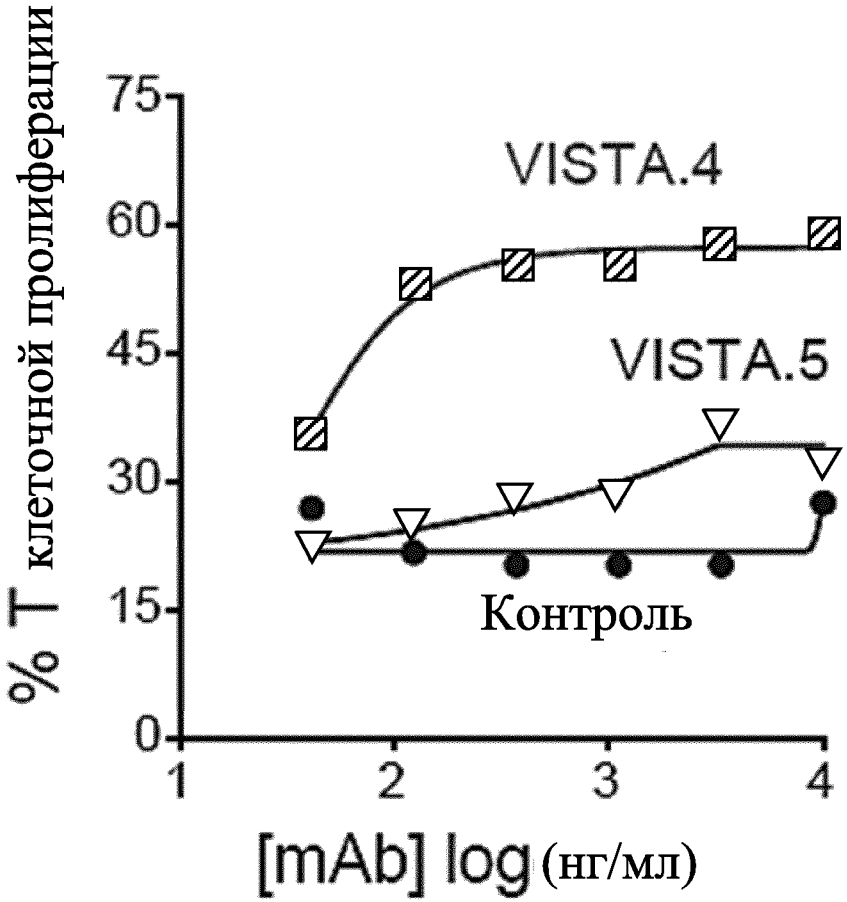
Фиг.20



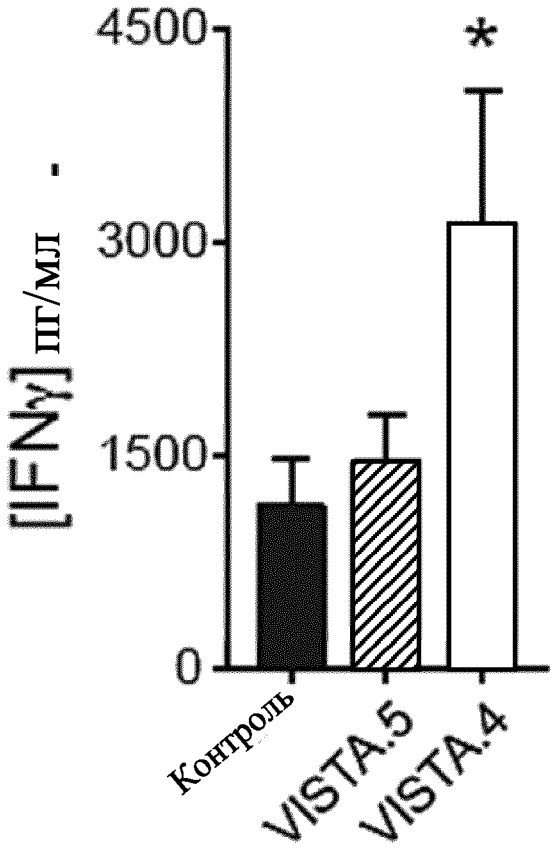
Фиг.21A



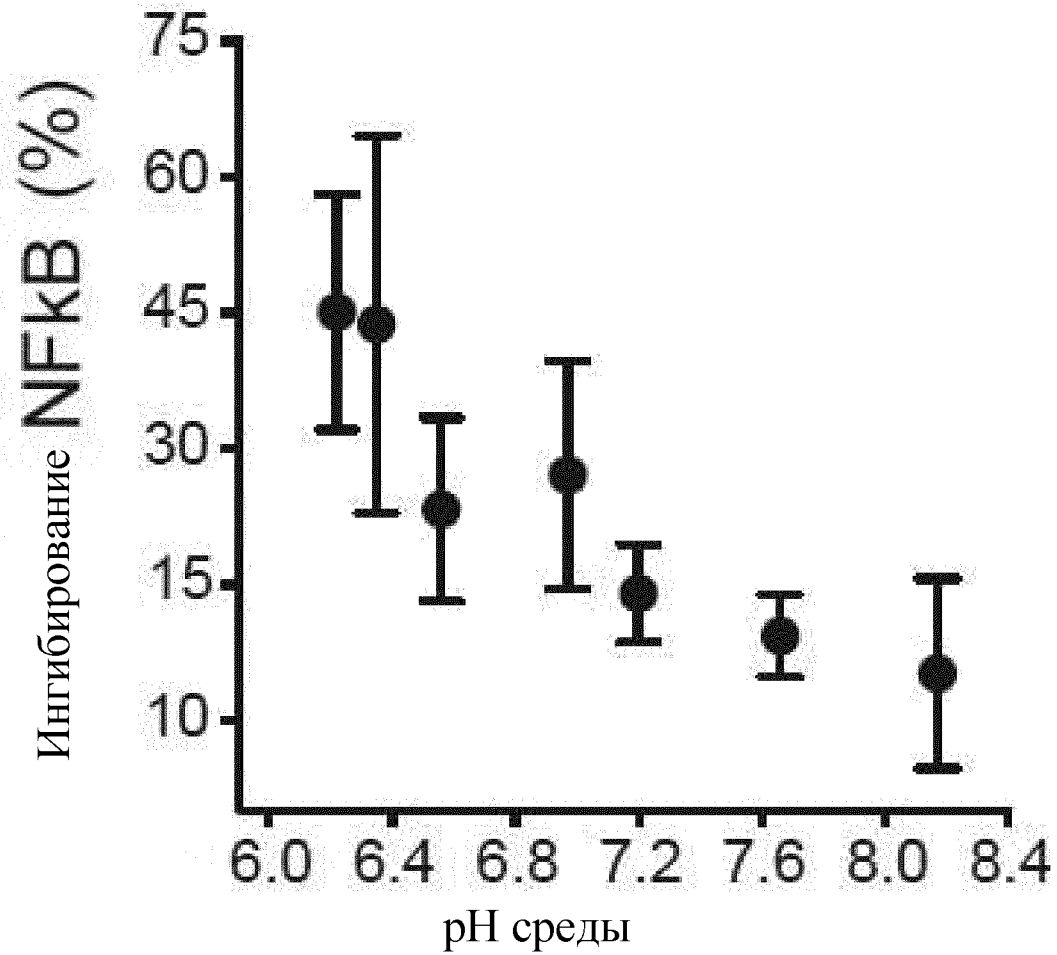
Фиг.21B



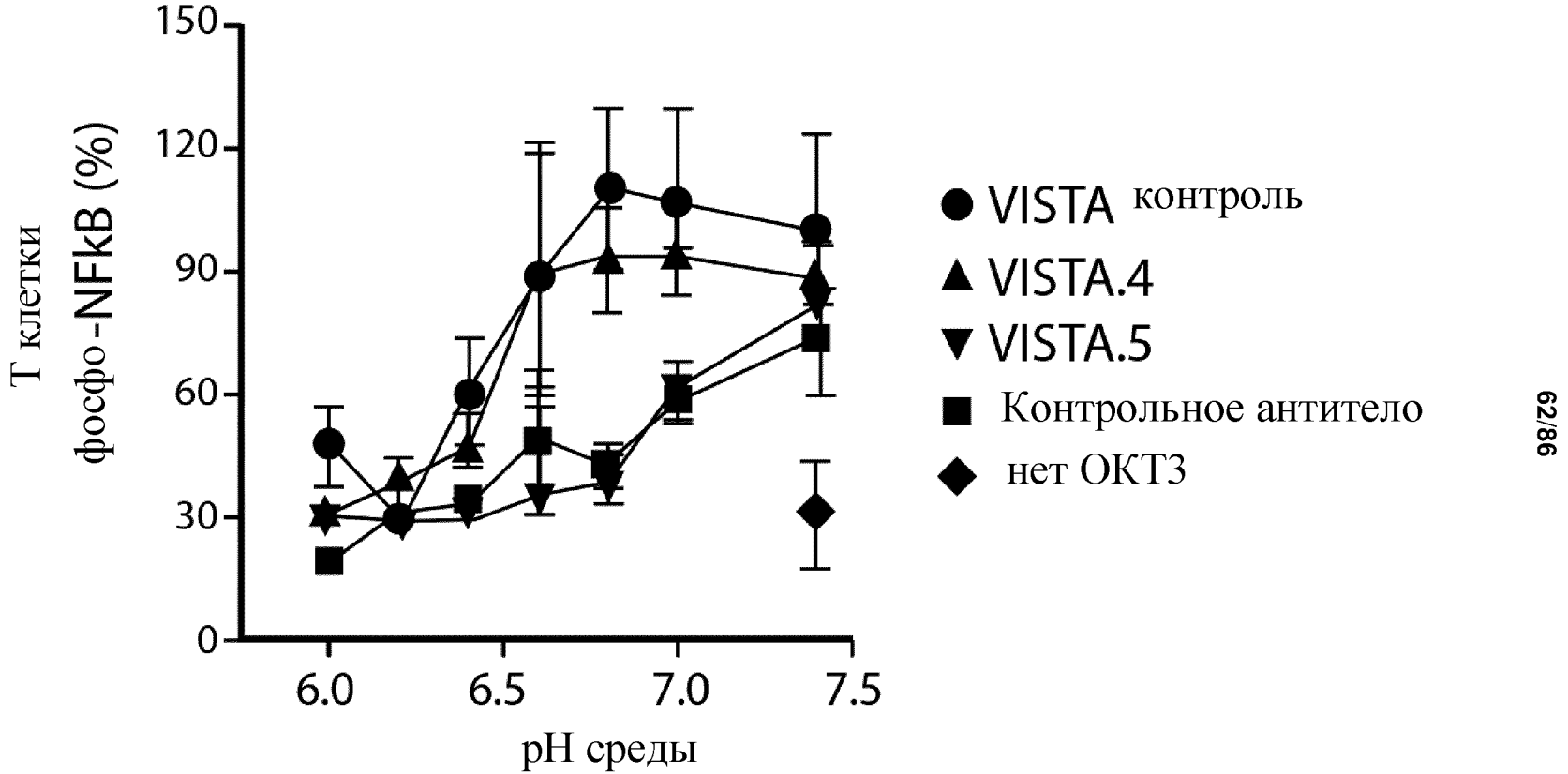
Фиг.22A



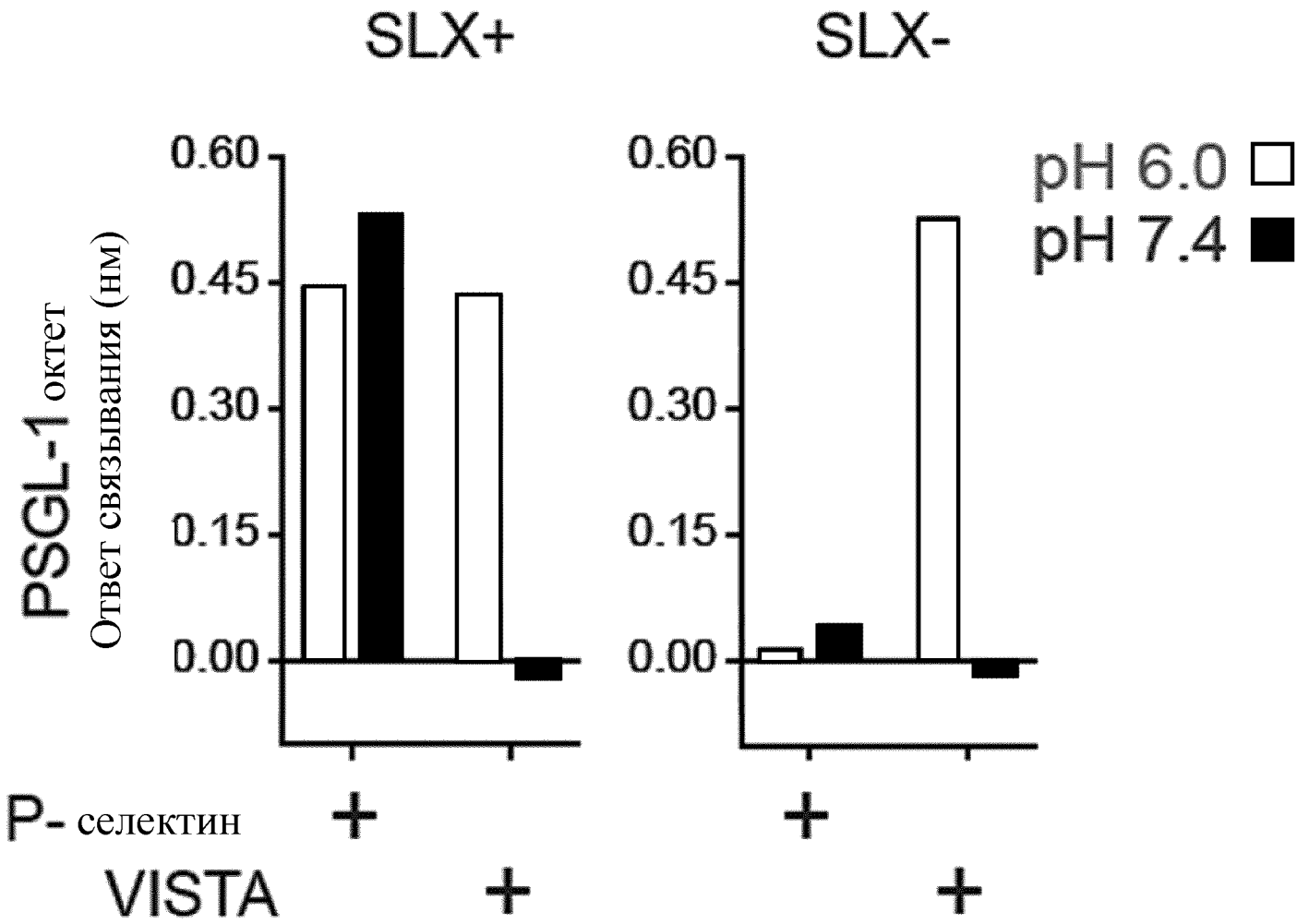
Фиг.22B


Ингибирование NFkB (%)
75
60
45
30
15
10
6.0
6.4
6.8
7.2
7.6
8.0
8.4
pH среды

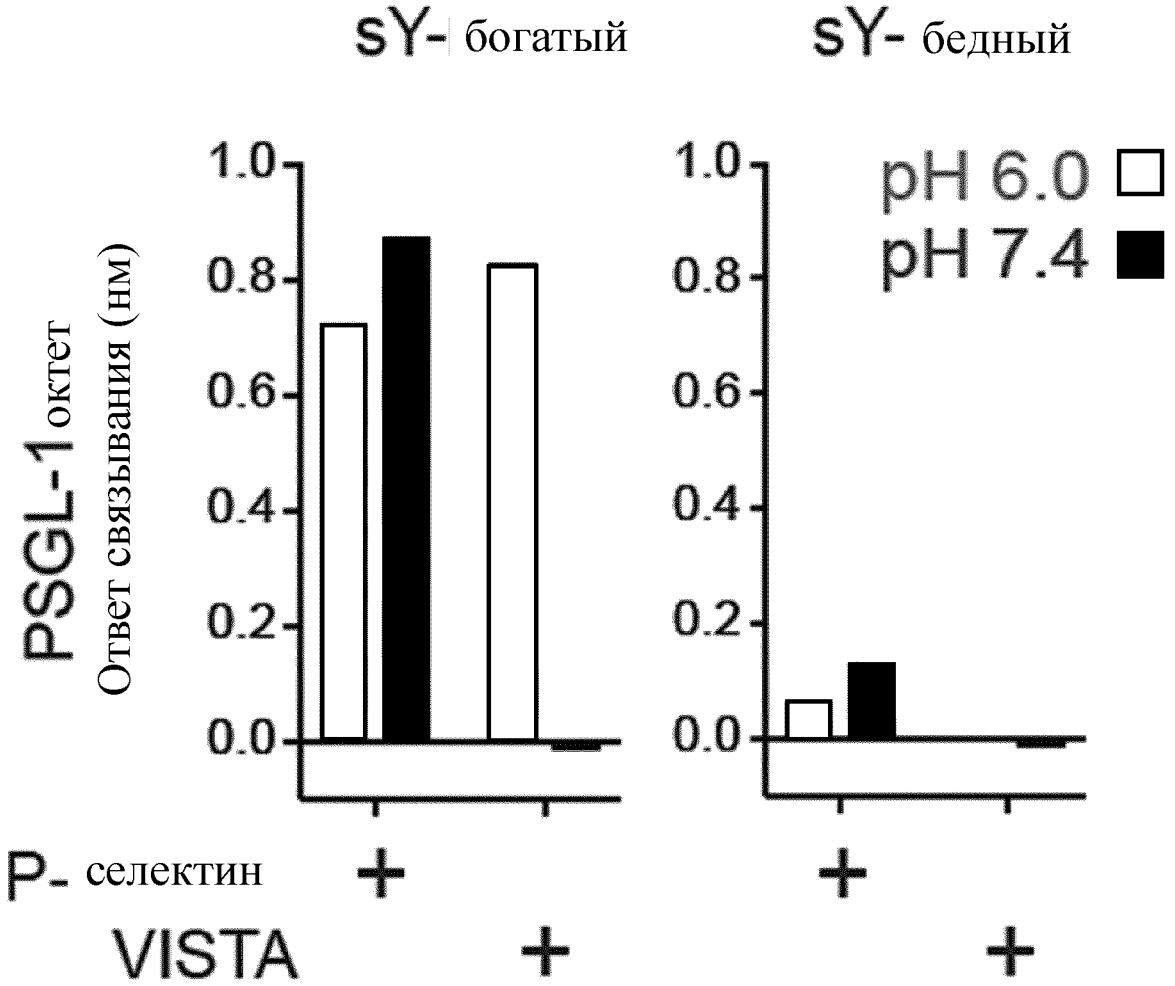
Фиг.23


150
120
90
60
30
0
6.0
6.5
7.0
7.5
pH среды
Т клетки
фосфо-NFkB (%)
VISTA контроль
VISTA.4
VISTA.5
Контрольное антитело
нет ОКТ3

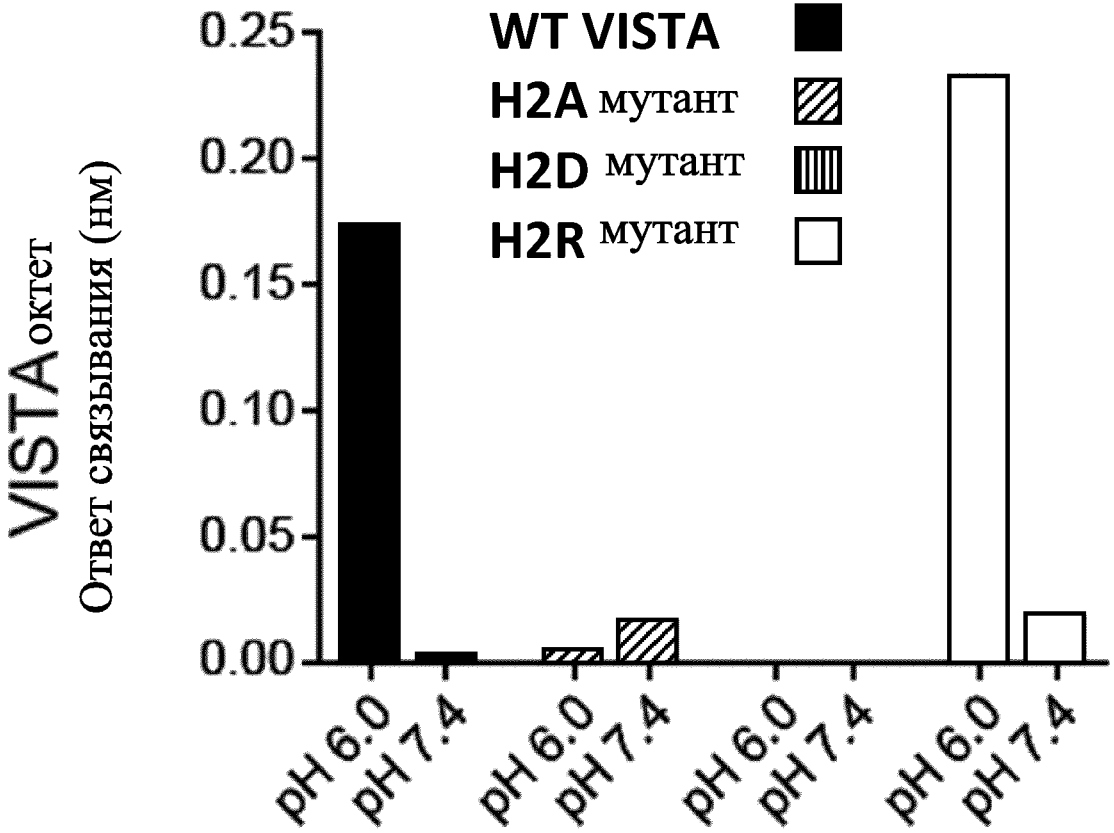
Фиг.24


SLX+
SLX-
0.60
0.45
0.30
0.15
0.00
PSGL-1 октет
Ответ связывания (нм)
pH 6.0
pH 7.4
P- селектин
VISTA
+
+
+
+

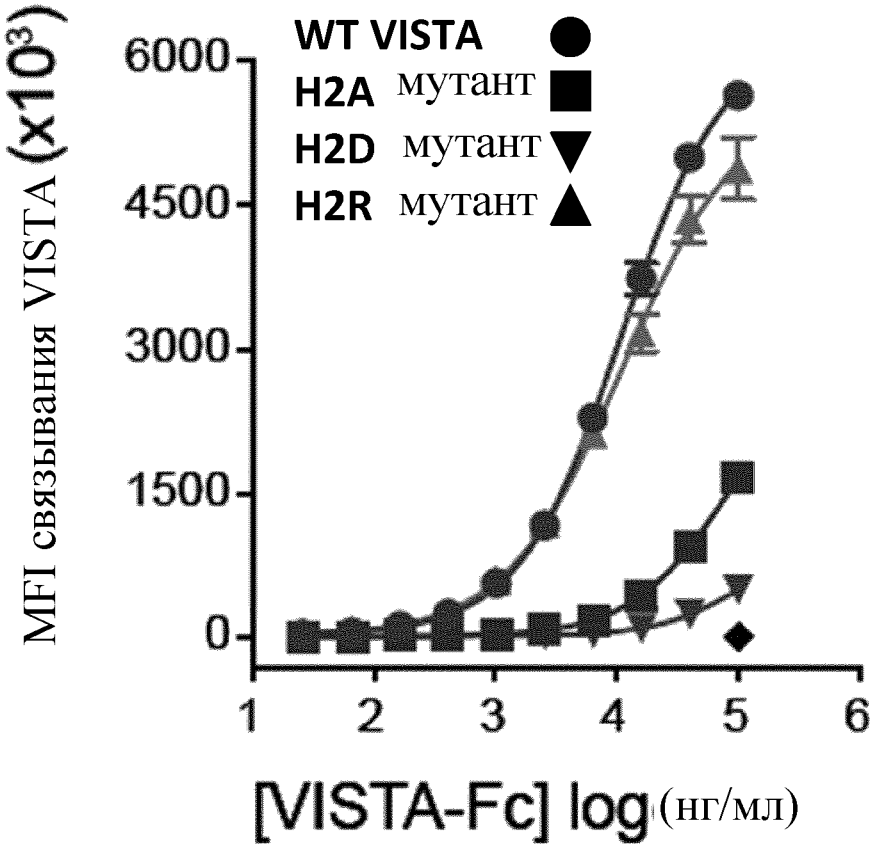
Фиг.25A


sY- богатый
sY- бедный
PSGL-1 октет
Ответ связывания (нм)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
pH 6.0
pH 7.4
P- селектин
VISTA
+
+
+
+

Фиг.25B

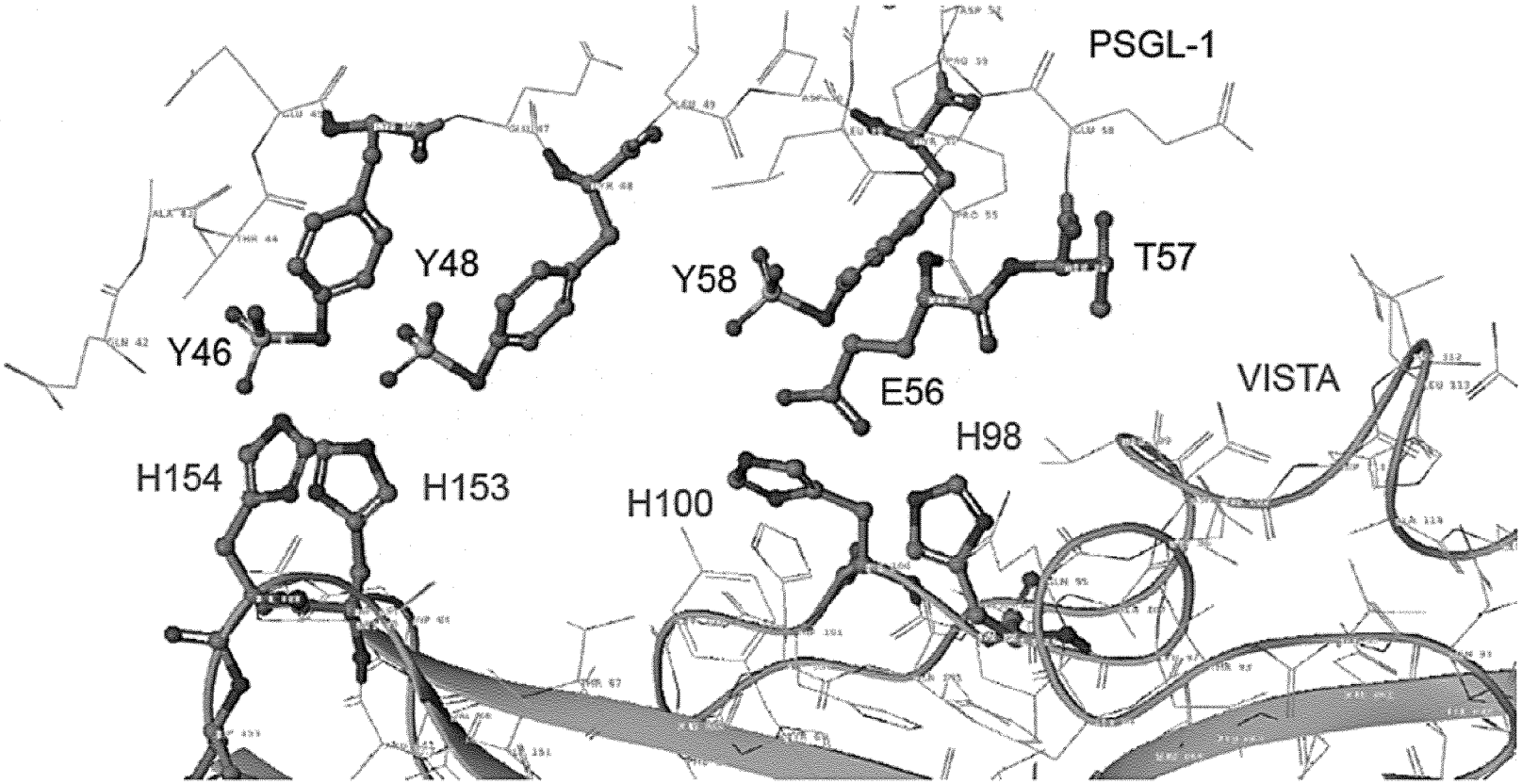

VISTA октет
Ответ связывания (нм)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
WT VISTA
H2A мутант
H2D мутант
H2R мутант
pH 6.0
pH 7.4
pH 6.0
pH 7.4
pH 6.0
pH 7.4
pH 6.0
pH 7.4

Фиг.25C

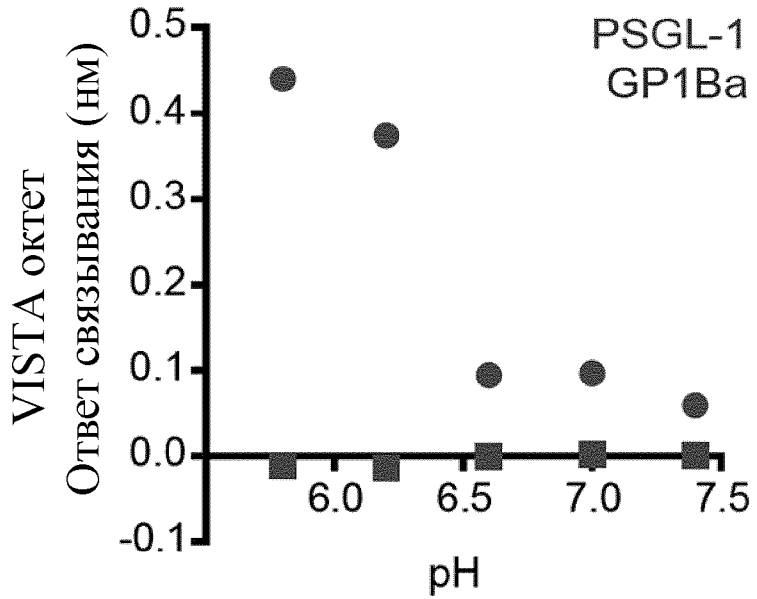

MFI связывания VISTA (x10³)
6000
4500
3000
1500
0
1
2
3
4
5
6
WT VISTA
H2A мутант
H2D мутант
H2R мутант
[VISTA-Fc] log (нг/мл)

Фиг.25D

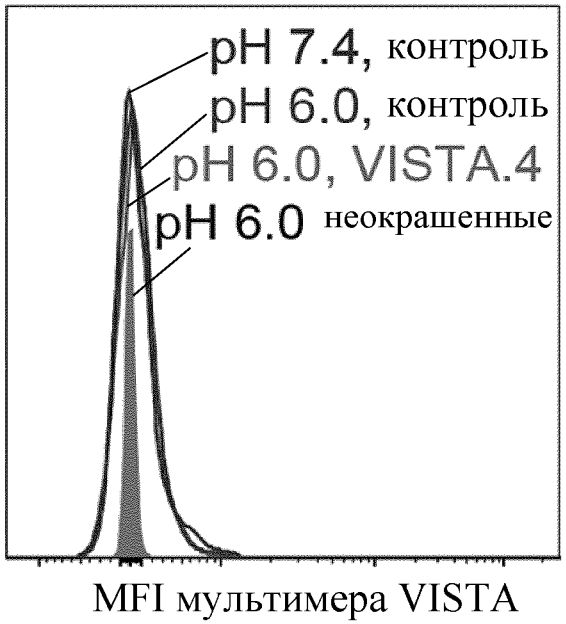
Компьютерная модель



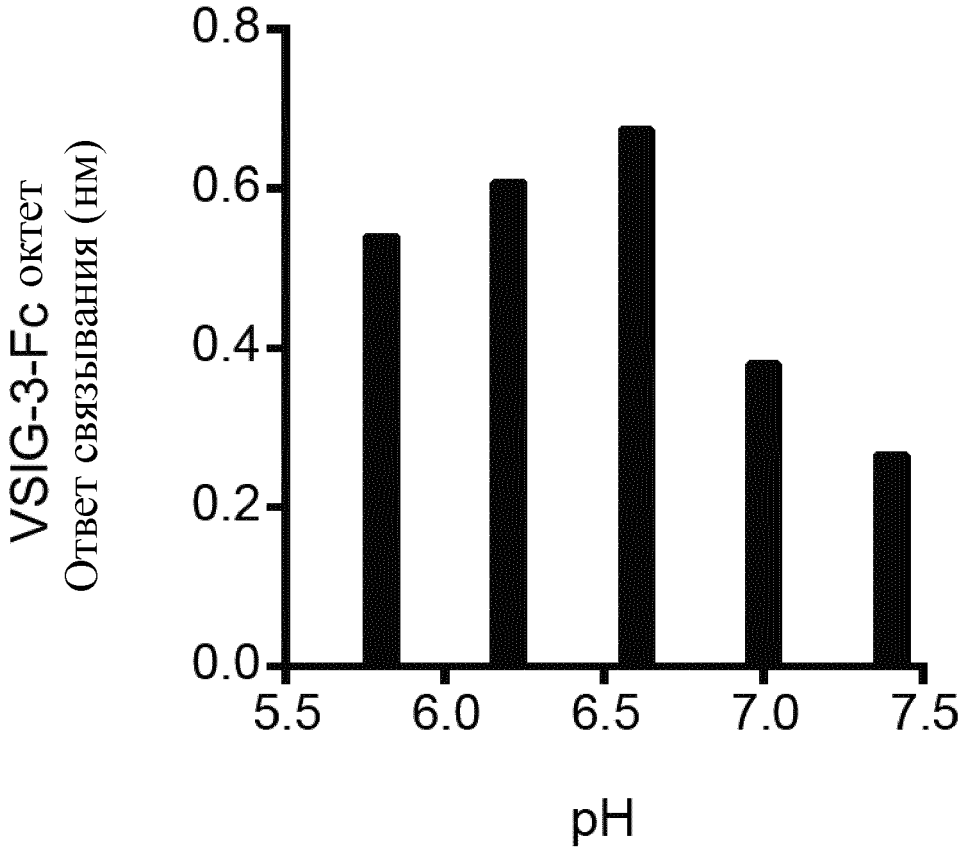
Фиг.25E



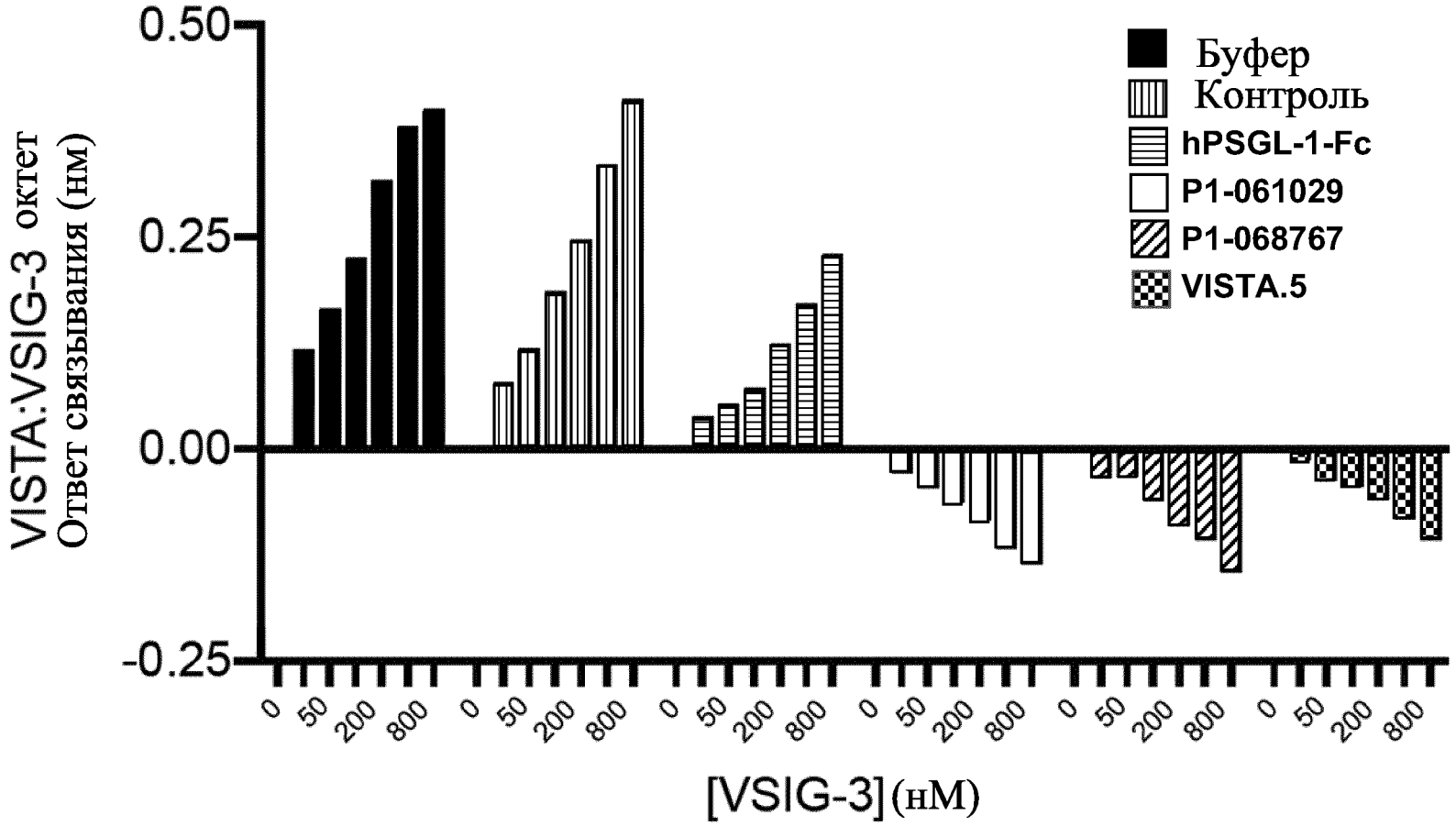
Фиг.26A



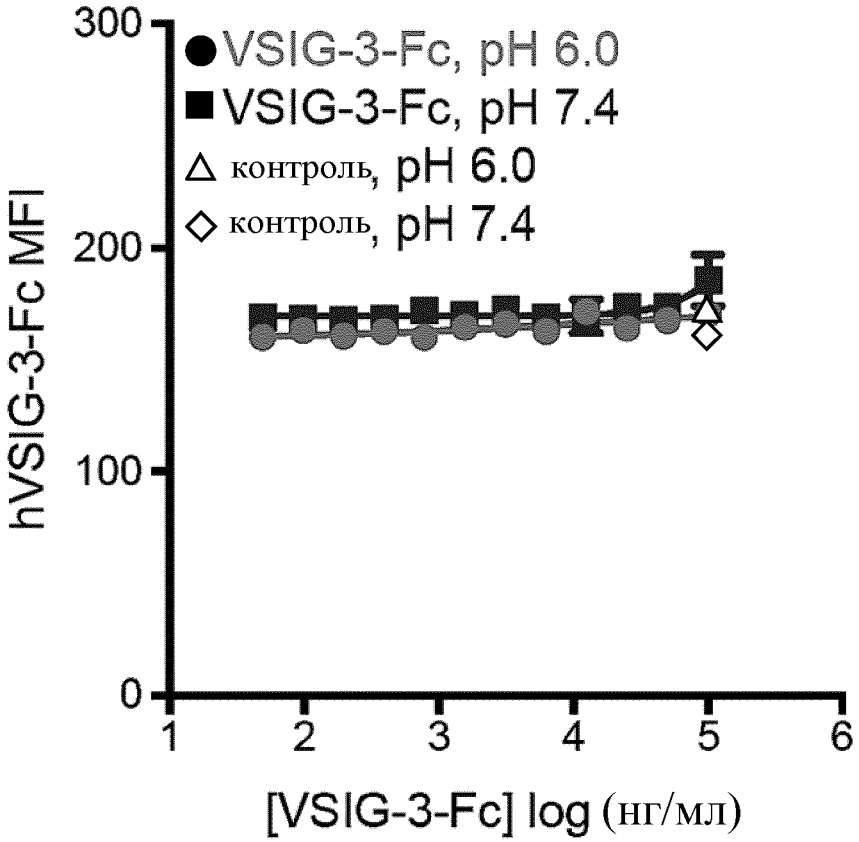
Фиг.26B


VSIG-3-Fc октет
Ответ связывания (нм)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
pH

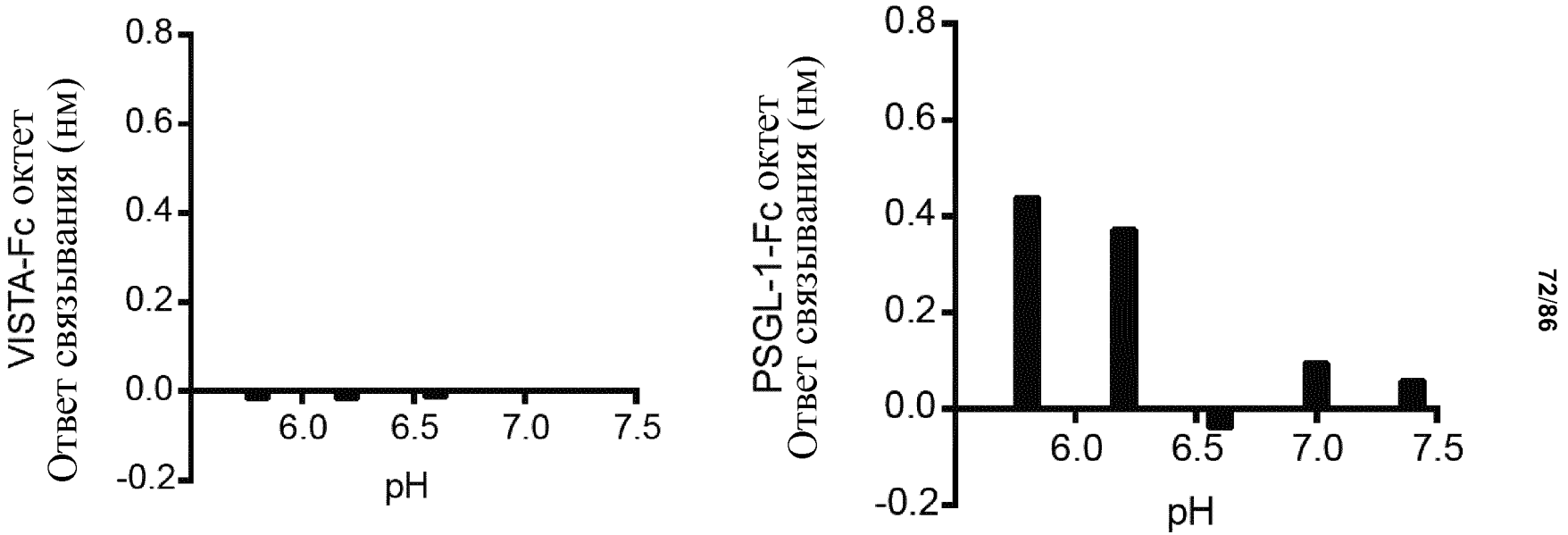
Фиг.26C


VISTA:VSIG-3 октет
Ответ связывания (нм)
0.50
0.25
0.00
-0.25
Буфер
Контроль
hPSGL-1-Fc
P1-061029
P1-068767
VISTA.5
0
50
200
800
[VSIG-3](нМ)

Фиг.26D

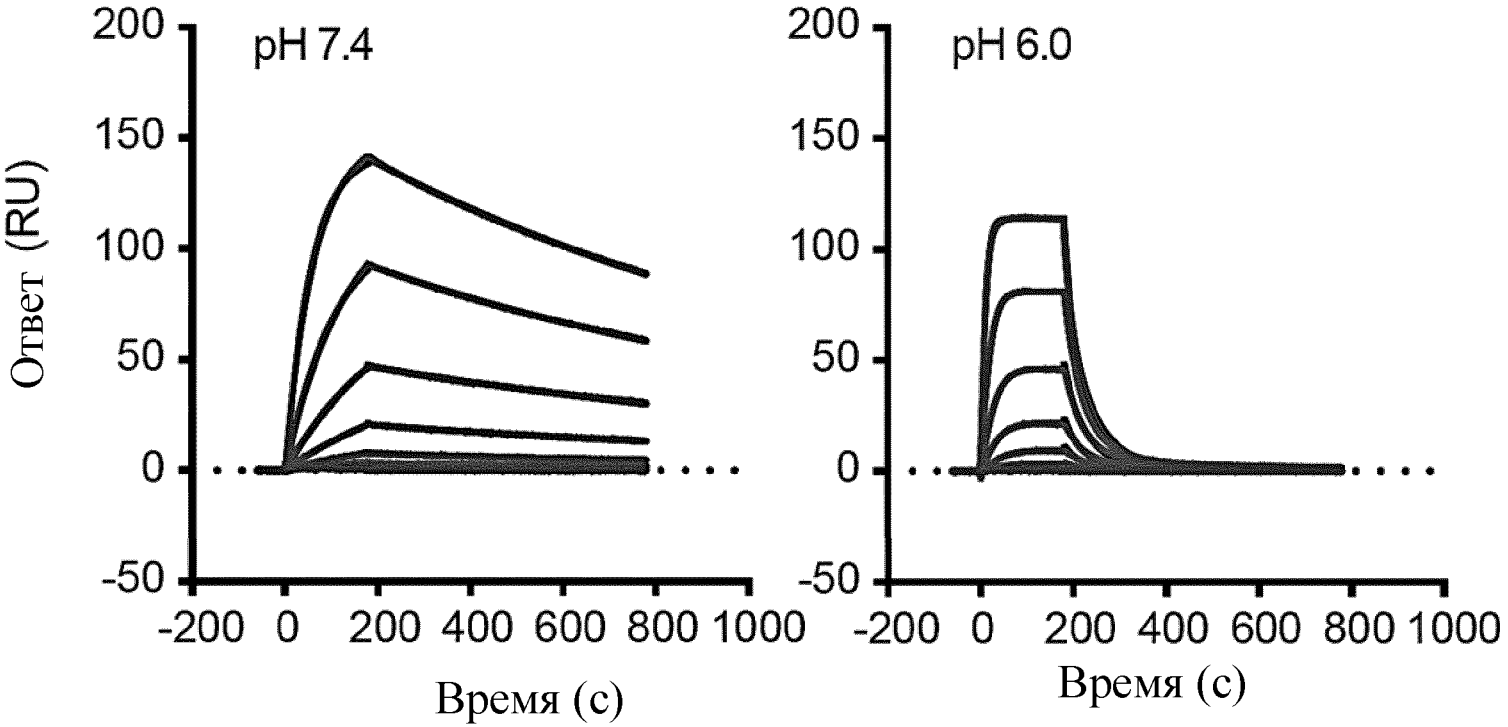

300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
VSIG-3-Fc, pH 6.0
VSIG-3-Fc, pH 7.4
контроль, pH 6.0
контроль, pH 7.4
hVSIG-3-Fc MFI
[VSIG-3-Fc] log (нг/мл)

Фиг.26E

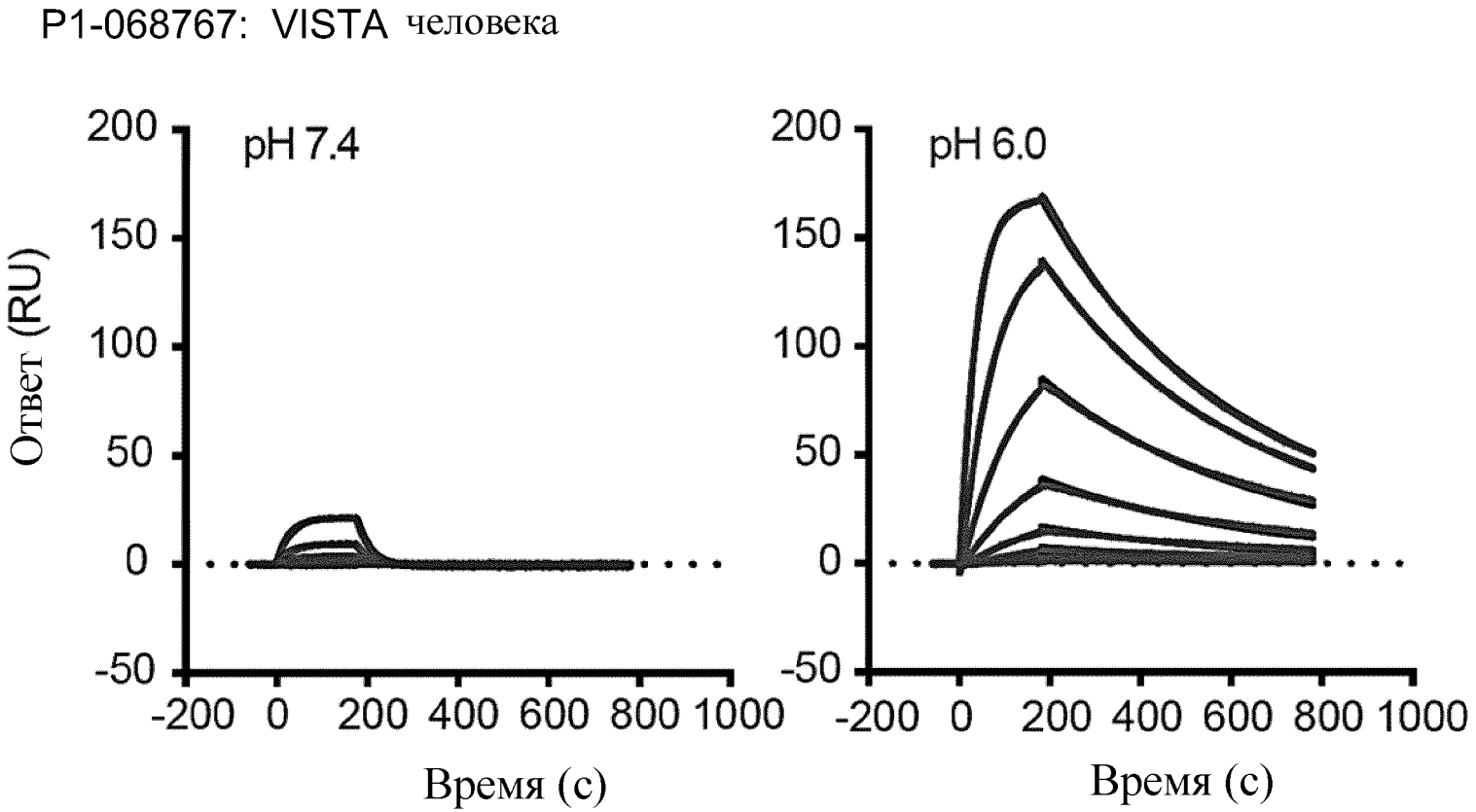

VISTA-Fc октет
Ответ связывания (нм)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
6.0
6.5
7.0
7.5
pH
PSGL-1-Fc октет
Ответ связывания (нм)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
6.0
6.5
7.0
7.5
pH

Фиг.26F

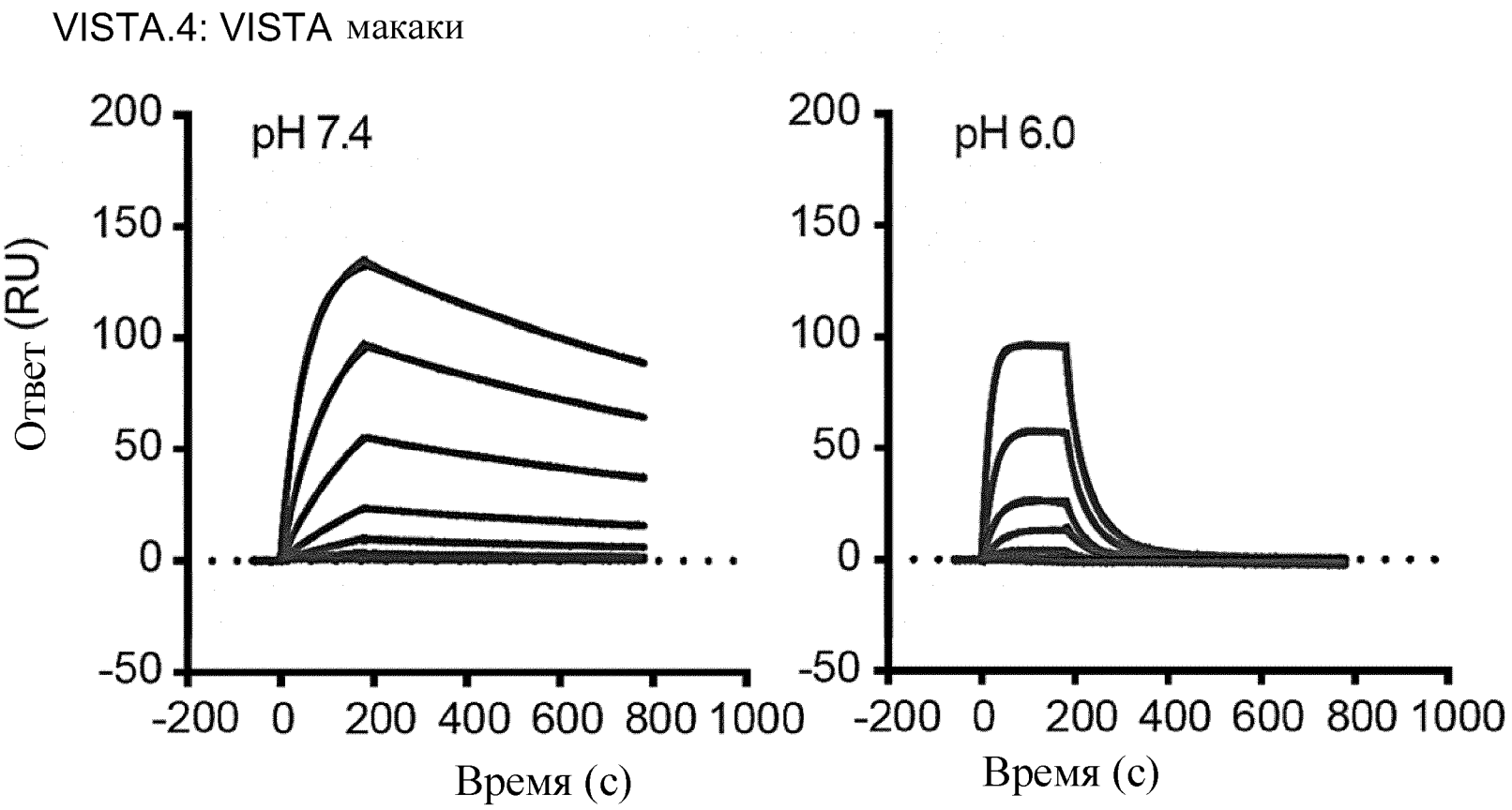
VISTA.4: VISTA человека



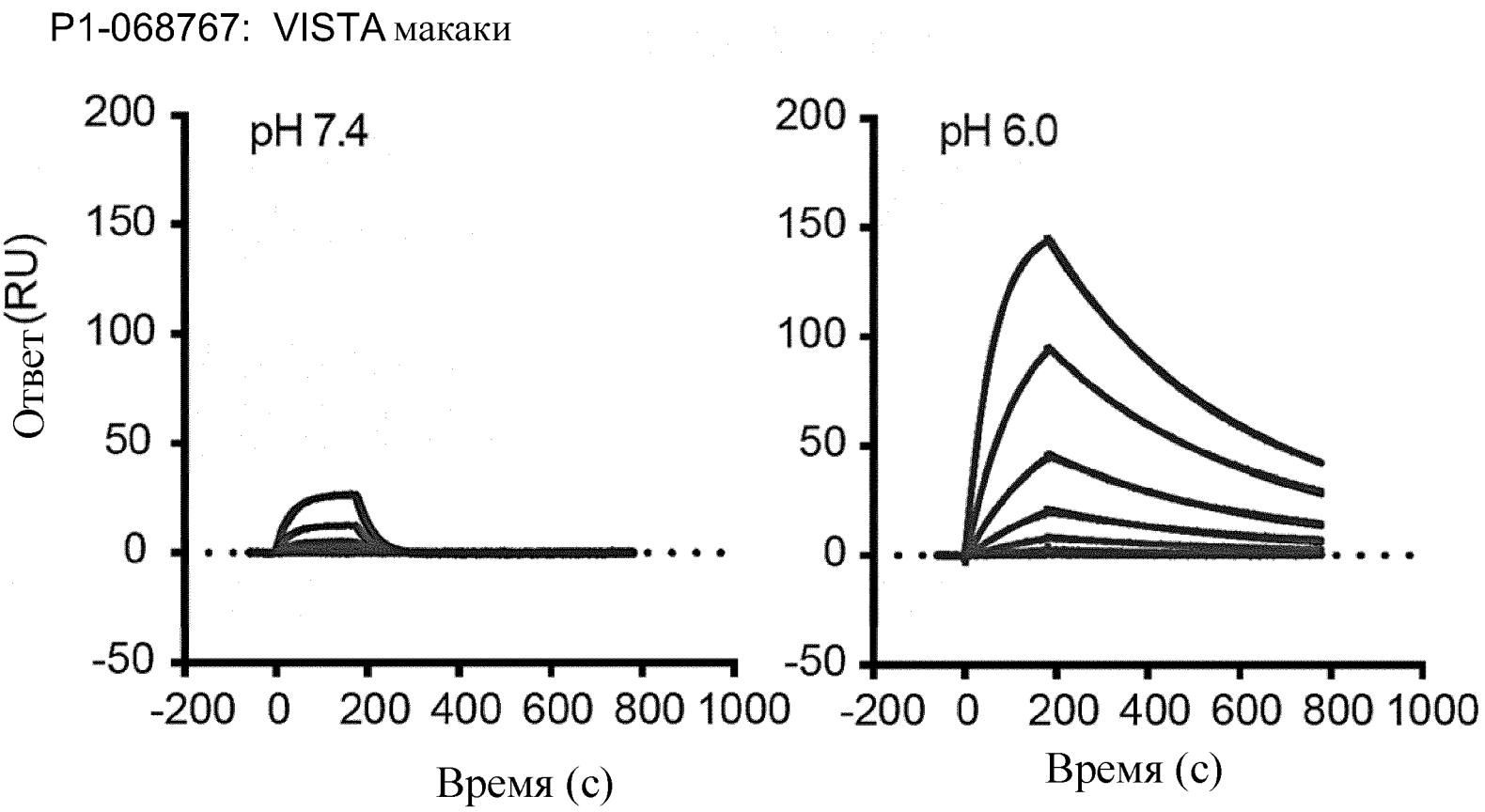
Фиг.27А


P1-068767: VISTA человека
pH 7.4
pH 6.0
Ответ (RU)
200
150
100
50
0
-50
-200
0
200
400
600
800
1000
Время (с)

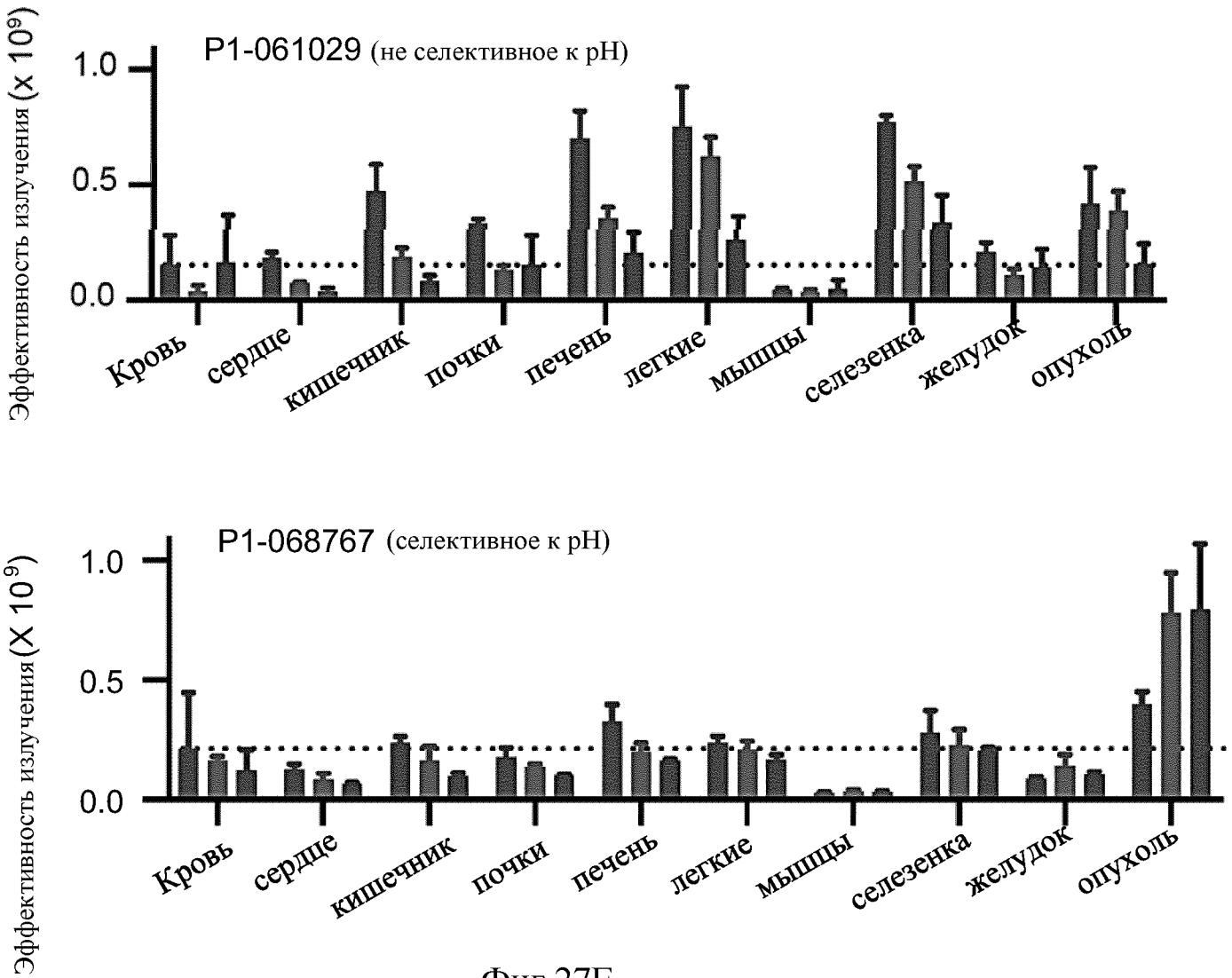
Фиг.27B


VISTA.4: VISTA макаки
pH 7.4
pH 6.0
Ответ (RU)
200
150
100
50
0
-50
-200
0
200
400
600
800
1000
Время (с)

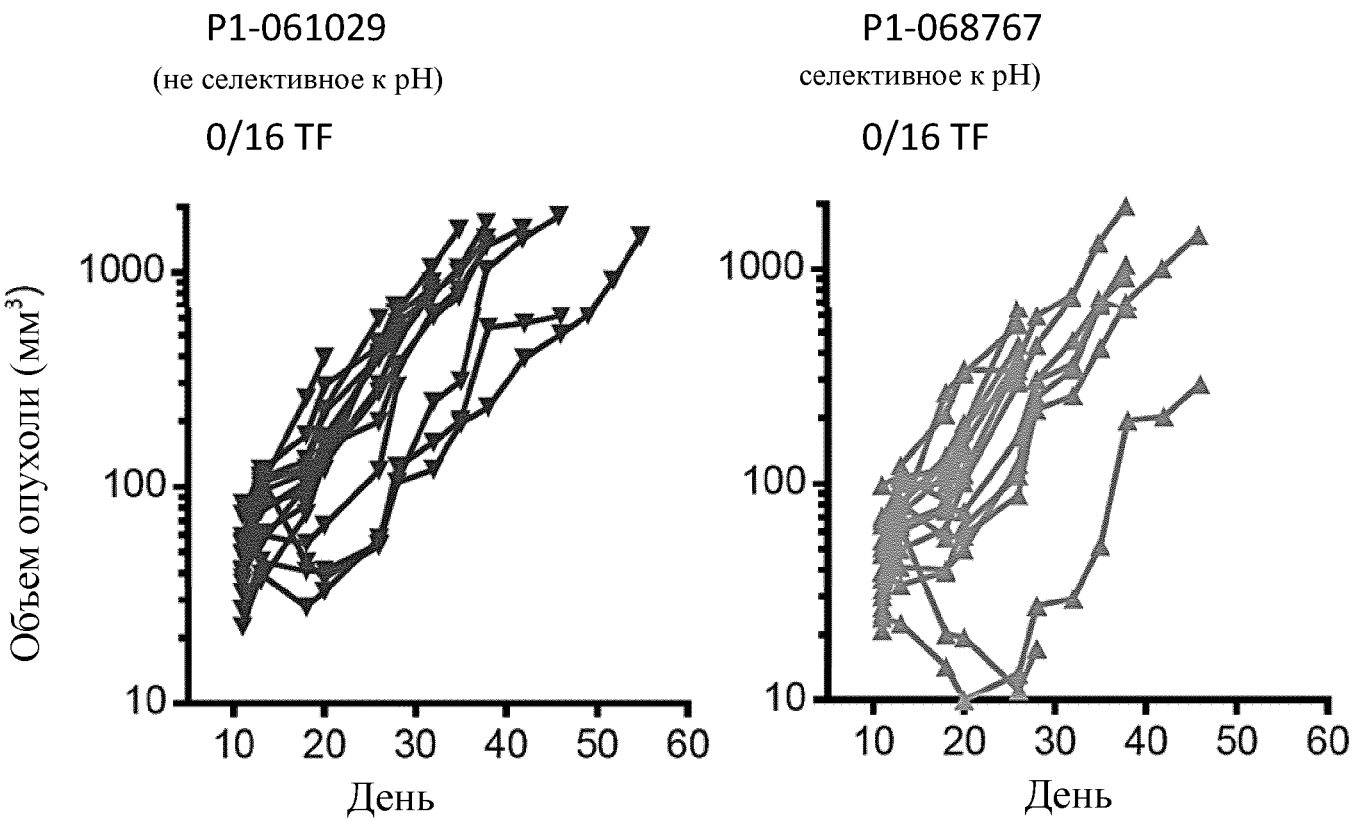
Фиг.27C


P1-068767: VISTA макаки
pH 7.4
pH 6.0
Ответ (RU)
200
150
100
50
0
-50
-200 0 200 400 600 800 1000
Время (с)

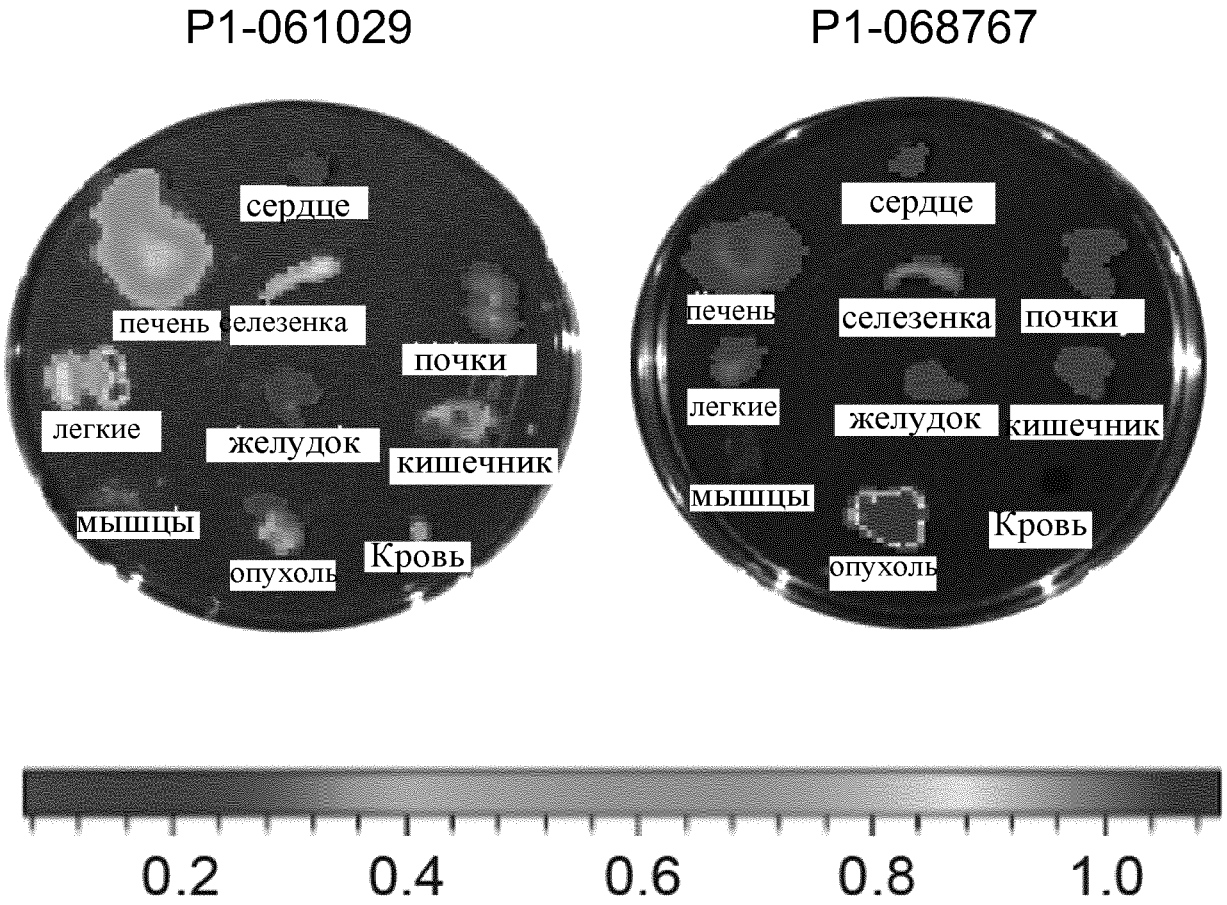
Фиг.27D


P1-061029 (не селективное к pH)
Эффективность излучения (x 10⁹)
1.0
0.5
0.0
Кровь
сердце
кишечник
почки
печень
легкие
мышцы
селезенка
желудок
опухоль
P1-068767 (селективное к pH)
Эффективность излучения (X 10⁹)
1.0
0.5
0.0
Кровь
сердце
кишечник
почки
печень
легкие
мышцы
селезенка
желудок
опухоль

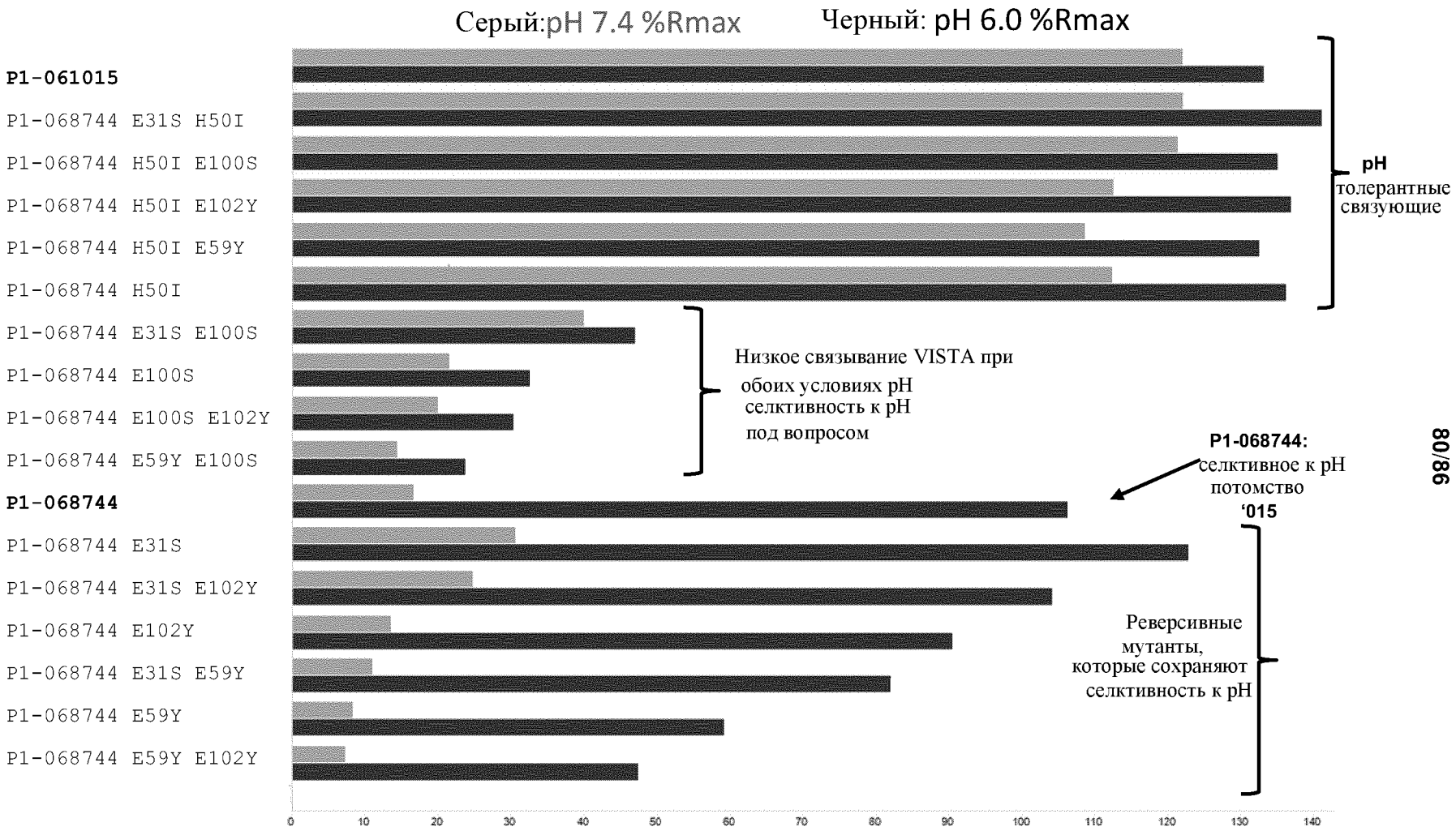
Фиг.27E


P1-061029
(не селективное к pH)
0/16 TF
P1-068767
селективное к pH)
0/16 TF
Объем опухоли (мм³)
1000
100
10
10 20 30 40 50 60
День
1000
100
10
10 20 30 40 50 60
День

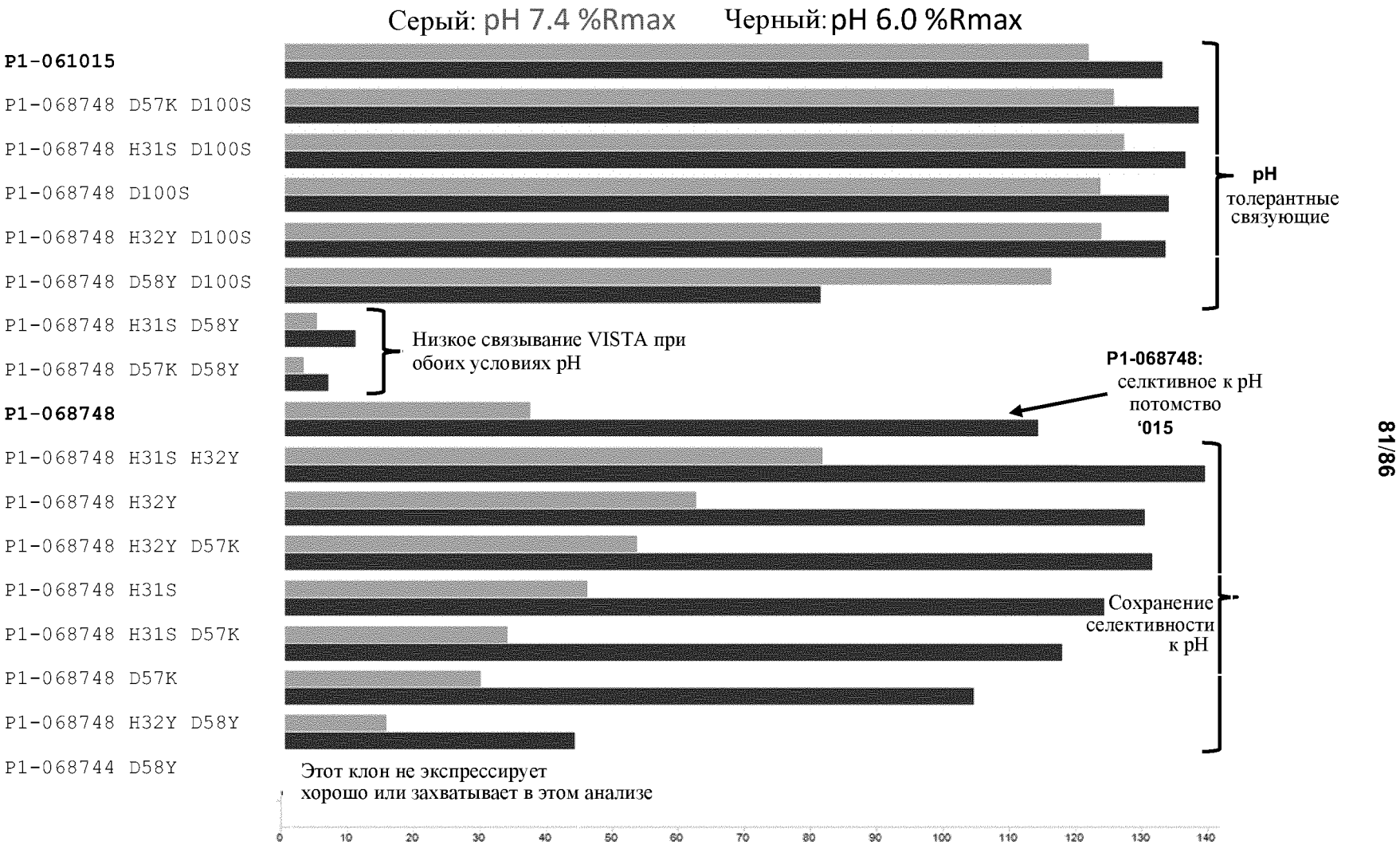
Фиг.27F


P1-061029
P1-068767
сердце
печень
селезенка
почки
легкие
желудок
кишечник
мышцы
опухоль
Кровь
сердце
печень
селезенка
почки
легкие
желудок
кишечник
мышцы
Кровь
опухоль
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Эффективность излучения(x10⁹)

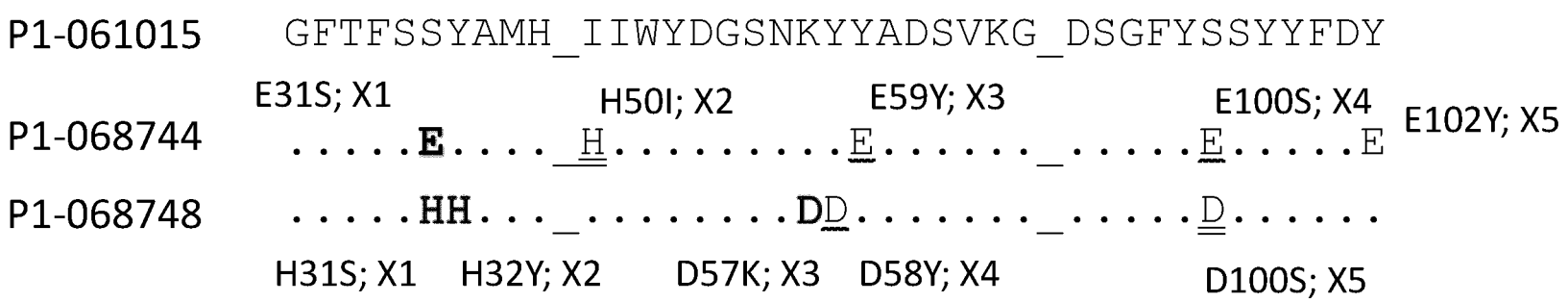
Фиг.28


Серый:pH 7.4 %Rmax
Черный: pH 6.0 %Rmax
P1-061015
P1-068744 E31S H50I
P1-068744 H50I E100S
P1-068744 H50I E102Y
P1-068744 H50I E59Y
P1-068744 H50I
P1-068744 E31S E100S
P1-068744 E100S
P1-068744 E100S E102Y
P1-068744 E59Y E100S
P1-068744
P1-068744 E31S
P1-068744 E31S E102Y
P1-068744 E102Y
P1-068744 E31S E59Y
P1-068744 E59Y
P1-068744 E59Y E102Y
pH
толерантные
связующие
Низкое связывание VISTA при
обоих условиях pH
селктивность к pH
под вопросом
P1-068744:
селктивное к pH
потомство
'015
Реверсивные
мутанты,
которые сохраняют
селктивность к pH
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
Относительное связывание VISTA (%Rmax)

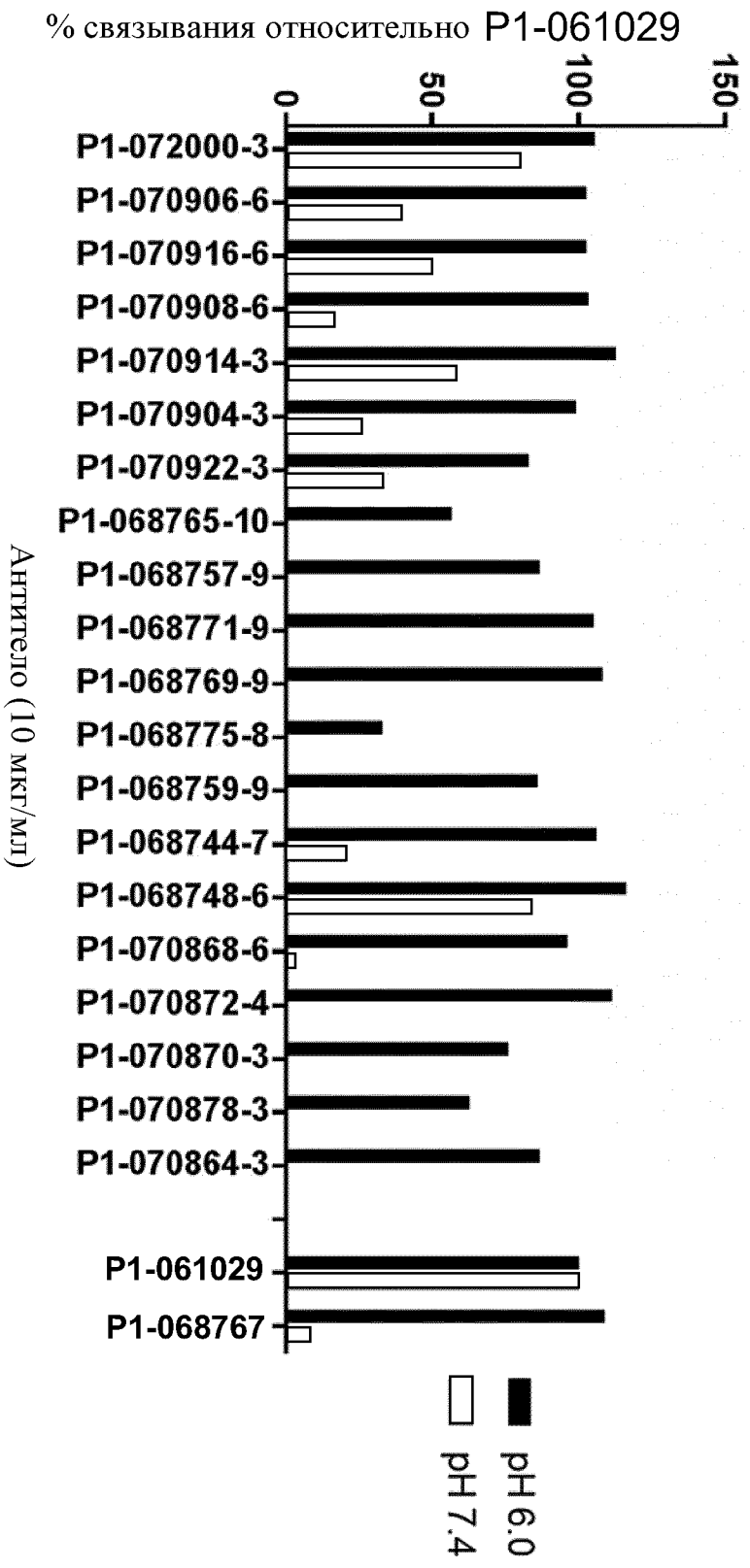
Фиг.29A


Серый: pH 7.4 %Rmax
Черный: pH 6.0 %Rmax
P1-061015
P1-068748 D57K D100S
P1-068748 H31S D100S
P1-068748 D100S
P1-068748 H32Y D100S
P1-068748 D58Y D100S
P1-068748 H31S D58Y
P1-068748 D57K D58Y
P1-068748
P1-068748 H31S H32Y
P1-068748 H32Y
P1-068748 H32Y D57K
P1-068748 H31S
P1-068748 H31S D57K
P1-068748 D57K
P1-068748 H32Y D58Y
P1-068744 D58Y
pH толерантные связующие
Низкое связывание VISTA при обоих условиях pH
P1-068748: селктивное к pH потомство '015
Сохранение селективности к pH
Этот клон не экспрессирует хорошо или захватывает в этом анализе
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
Относительное связывание VISTA (%Rmax)

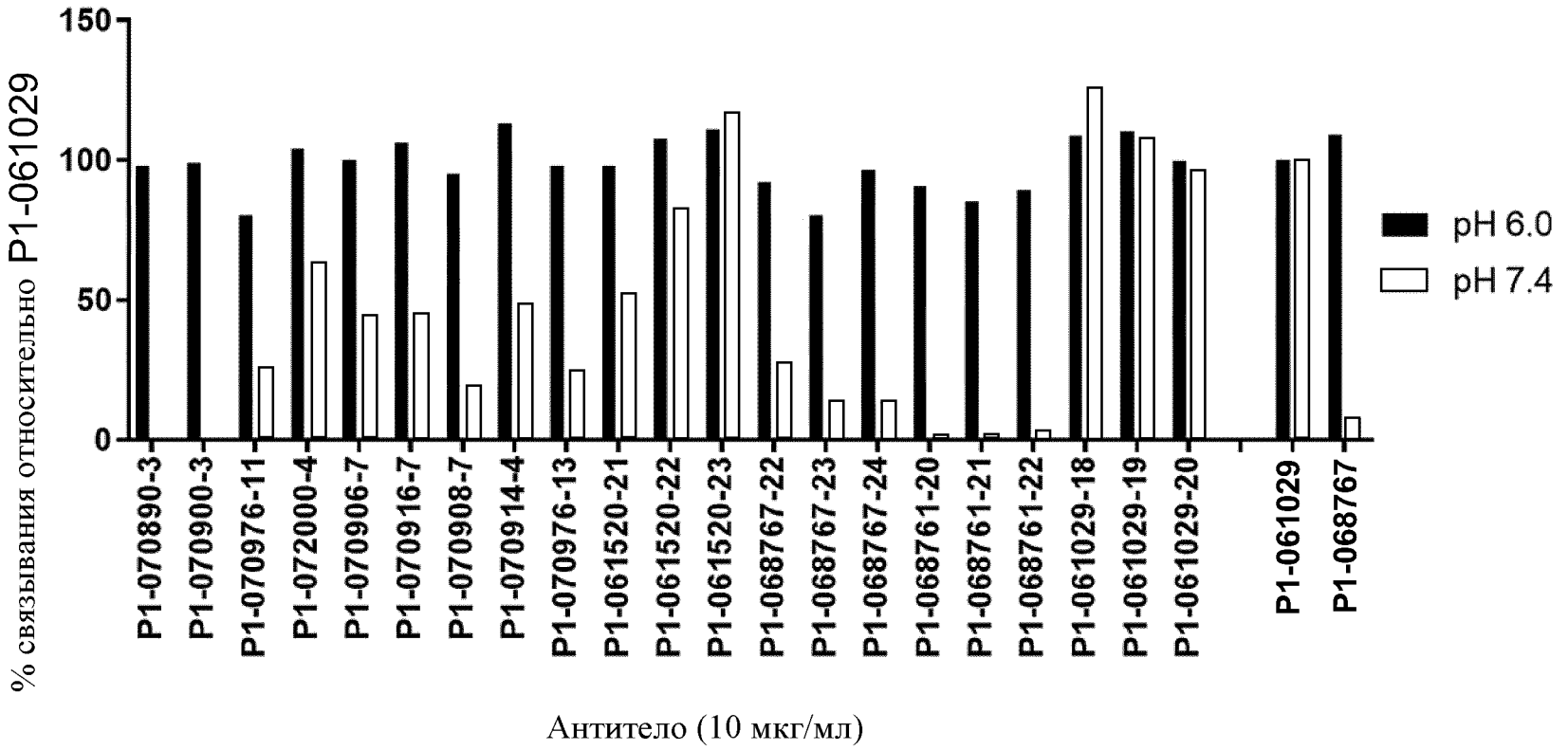
Фиг.29B


P1-061015
GFTFSSYAMH_IIWYDGSNKYYADSVKG_DSGFYSSYYFDY
E31S; X1
H50I; X2
E59Y; X3
E100S; X4
E102Y; X5
P1-068744
P1-068748
H31S; X1
H32Y; X2
D57K; X3
D58Y; X4
D100S; X5

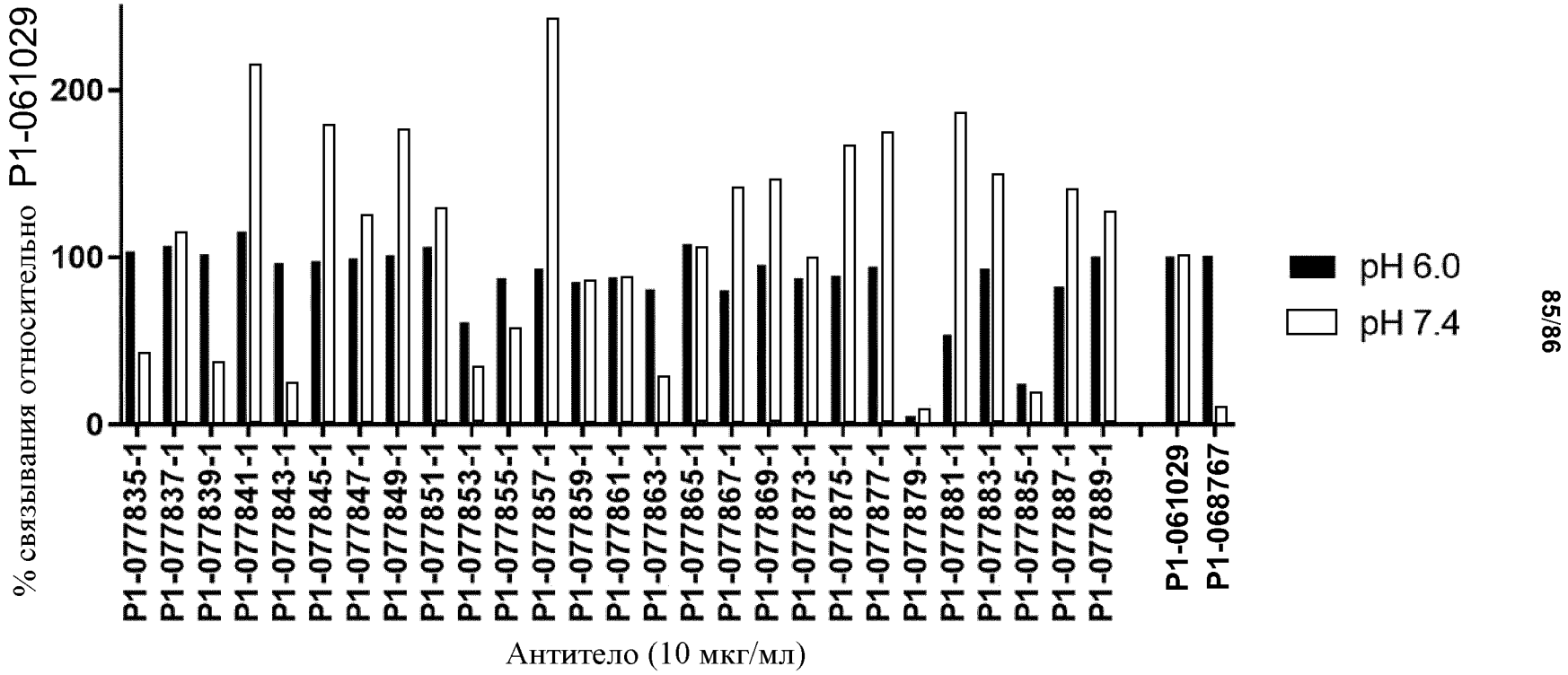
Фиг.29C


% связывания относительно P1-061029
0
50
100
150
P1-072000-3
P1-070906-6
P1-070916-6
P1-070908-6
P1-070914-3
P1-070904-3
P1-070922-3
P1-068765-10
P1-068757-9
P1-068771-9
P1-068769-9
P1-068775-8
P1-068759-9
P1-068744-7
P1-068748-6
P1-070868-6
P1-070872-4
P1-070870-3
P1-070878-3
P1-070864-3
P1-061029
P1-068767
Антитело (10 мкг/мл)
pH 7.4
pH 6.0

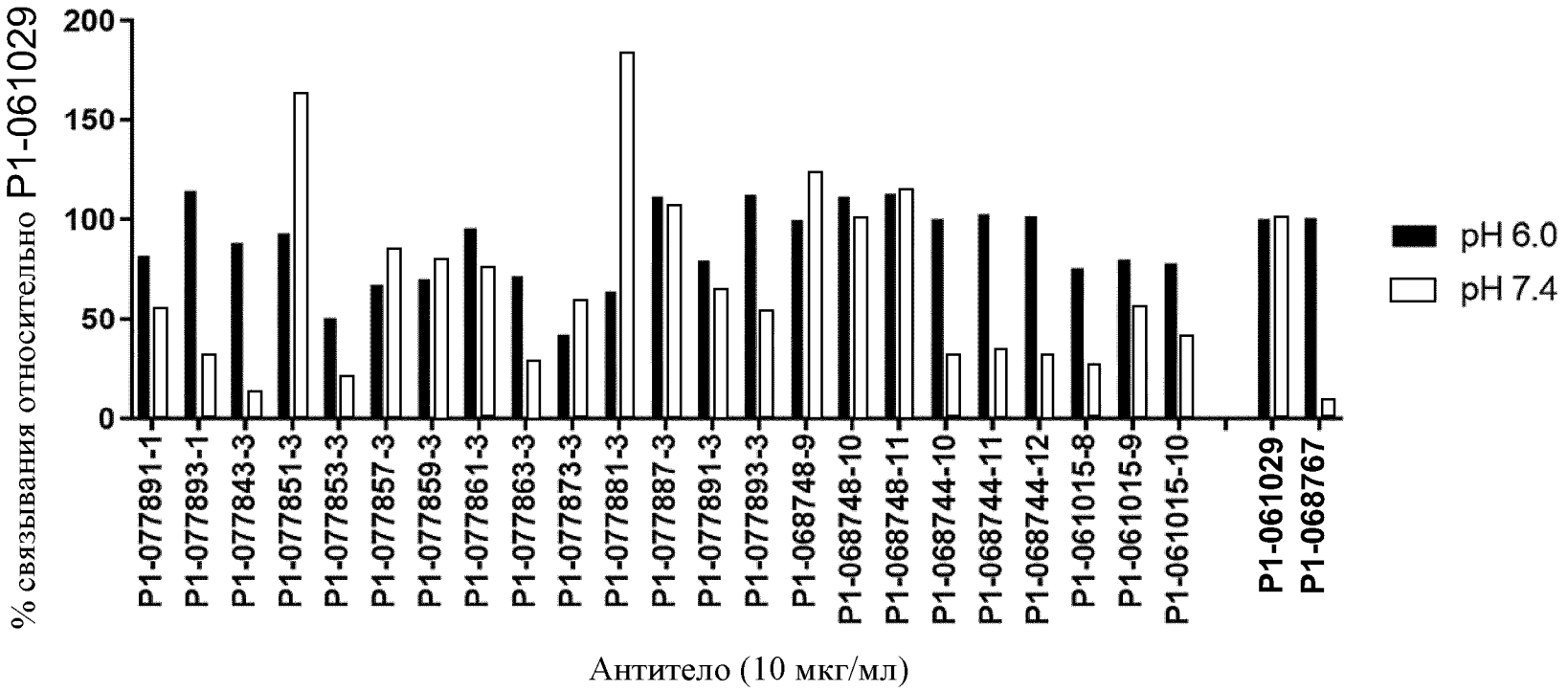
Фиг.30А


% связывания относительно P1-061029
150
100
50
0
P1-070890-3
P1-070900-3
P1-070976-11
P1-072000-4
P1-070906-7
P1-070916-7
P1-070908-7
P1-070914-4
P1-070976-13
P1-061520-21
P1-061520-22
P1-061520-23
P1-068767-22
P1-068767-23
P1-068767-24
P1-068761-20
P1-068761-21
P1-068761-22
P1-061029-18
P1-061029-19
P1-061029-20
P1-061029
P1-068767
pH 6.0
pH 7.4
Антитело (10 мкг/мл)

Фиг.30B


% связывания относительно P1-061029
200
100
0
pH 6.0
pH 7.4
P1-077835-1
P1-077837-1
P1-077839-1
P1-077841-1
P1-077843-1
P1-077845-1
P1-077847-1
P1-077849-1
P1-077851-1
P1-077853-1
P1-077855-1
P1-077857-1
P1-077859-1
P1-077861-1
P1-077863-1
P1-077865-1
P1-077867-1
P1-077869-1
P1-077873-1
P1-077875-1
P1-077877-1
P1-077879-1
P1-077881-1
P1-077883-1
P1-077885-1
P1-077887-1
P1-077889-1
P1-061029
P1-068767
Антитело (10 мкг/мл)

Фиг.30C


% связывания относительно P1-061029
200
150
100
50
0
P1-077891-1
P1-077893-1
P1-077843-3
P1-077851-3
P1-077853-3
P1-077857-3
P1-077859-3
P1-077861-3
P1-077863-3
P1-077873-3
P1-077881-3
P1-077887-3
P1-077891-3
P1-077893-3
P1-068748-9
P1-068748-10
P1-068748-11
P1-068744-10
P1-068744-11
P1-068744-12
P1-061015-8
P1-061015-9
P1-061015-10
P1-061029
P1-068767
pH 6.0
pH 7.4
Антитело (10 мкг/мл)

Фиг.30D