

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043237**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.28</p> <p>(21) Номер заявки
202090817</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2018.10.12</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/7088</i> (2006.01)
<i>A61K 35/12</i> (2015.01)
<i>A61K 35/76</i> (2015.01)
<i>A61K 38/10</i> (2006.01)
<i>A61K 39/395</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 62/572,381</p> <p>(32) 2017.10.13</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2020.09.08</p> <p>(86) PCT/US2018/055659</p> <p>(87) WO 2019/075359 2019.04.18</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАРПУН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Веше Хольгер, Лемон Брайан Д.,
Остин Ричард Дж. (US)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-20160340444
US-B2-9340621
WO-A1-2015184207
WO-A2-2016105450
CHO et al.: "Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy", <i>Frontiers in Immunology</i>, 10 August 2018 (10.08.2018), vol. 9, article 1821, pgs. 1-15, entire document</p> |
|--|---|

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

B1

043237

043237
B1

Ссылка на родственную заявку

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

Перечень последовательностей

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

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

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

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

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

Сущность настоящего изобретения

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

Настоящее изобретение относится к связывающему фактору созревания В-клеток (BCMA) триспецифическому белку, который содержит

- (a) первый домен (A), который специфически связывается с человеческим CD3;
- (b) второй домен (B), который является увеличивающим период полувыведения доменом; и
- (c) третий домен (C), который специфически связывается с BCMA,

причем домены связаны в следующем порядке: H2N-(A)-(C)-(B)-COOH, H2N-(B)-(A)-(C)-COOH, H2N-(C)-(B)-(A)-COOH, H2N-(C)-(A)-(B)-COOH, H2N-(A)-(B)-(C)-COOH или H2N-(B)-(C)-(A)-COOH, причем данные домены связаны линкерами L1 и L2.

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

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

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

Настоящее изобретение относится к связывающему BCMA триспецифическому белку, причем домен VHH содержит определяющие комплементарность участки CDR1, CDR2 и CDR3, причем

- (a) аминокислотная последовательность CDR1 представлена следующей формулой:



где X₁ представляет собой T или S;

X₂ представляет собой N, D или S;

X₃ представляет собой I, D, Q, H, V или E;

X₄ представляет собой F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R или G;

X₅ представляет собой S, M, R или N;

X₆ представляет собой I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q или G;

X₇ представляет собой S, T, Y, R или N; и

X₈ представляет собой M, G или Y;

(b) аминокислотная последовательность CDR2 представлена следующей формулой:



где X_9 представляет собой H, N или S;

X_{10} представляет собой F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L или V;

X_{11} представляет собой S, Q, E, T, K или D; и

X_{12} представляет собой L, V, I, F, Y или W; и

(c) аминокислотная последовательность CDR3 представлена следующей формулой:



где X_{13} представляет собой D, I, T, K, R, A, E, S или Y;

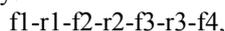
X_{14} представляет собой R, G, L, K, T, Q, S или N;

X_{15} представляет собой N, K, E, V, R, M или D; и

X_{16} представляет собой Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S или N.

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

Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, у которого домен VHH содержит следующую формулу:



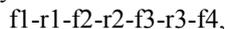
где r1 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 1;

r2 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 2; и

r3 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 3; и

причем f_1 , f_2 , f_3 и f_4 являются каркасными остатками, выбранными так, чтобы указанный белок был от около восьмидесяти процентов (80%) до около 99% идентичен с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO: 598 или 346.

Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, у которого домен VHH содержит следующую формулу:



где r1 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 1;

r2 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 2; и

r3 представляет собой последовательность под SEQ ID NO: 3; и

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Настоящее изобретение относится к связывающему ВСМА триспецифическому белку, причем третий домен связывается с человеческим белком ВСМА, который содержит последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 468. В некоторых случаях третий домен связывается с эпитопом ВСМА, причем указанный эпитоп представляет собой внеклеточный домен ВСМА. В некоторых случаях третий домен связывается с эпитопом ВСМА, причем указанный эпитоп содержит аминокислотные остатки 5-51 из SEQ ID NO: 468.

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

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

Домены связывающего ВСМА триспецифического белка могут быть соединены в следующем порядке: H2N-(C)-(B)-(A)-COOH.

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

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

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

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

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к связываю-

шему фактор созревания В-клеток (BCMA) триспецифическому белку, содержащему

- (a) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;
- (b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и
- (c) третий домен (С), который специфически связывается с BCMA, причем третий домен содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 346-460.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к связывающему фактор созревания В-клеток (BCMA) триспецифическому белку, содержащему

- (a) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;
- (b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и
- (c) третий домен (С), который специфически связывается с BCMA, причем третий домен содержит определяющие комплементарность участки CDR1, CDR2 и CDR3, причем CDR1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 4-117, CDR2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 118-231, и CDR3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную под любым из SEQ ID NO: 232-345.

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

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

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

- (a) первый домен (А), который специфически связывается с человеческим CD3;
- (b) второй домен (В), который представляет собой увеличивающий период полувыведения домен; и
- (c) третий домен (С), который специфически связывается с BCMA,

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

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

Подлежащим лечению субъектом, в некоторых случаях, является человек.

В некоторых случаях способ дополнительно включает введение в комбинации со связывающим BCMA триспецифическим белком одного или более дополнительных средств.

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

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

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

Включение посредством ссылки

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

Краткое описание чертежей

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

Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение иллюстративного нацеленного на BCMA триспецифического антигенсвязывающего белка, причем данный белок имеет константный основной элемент, содержащий одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) к CD3ε и вариабельный участок

тяжелой цепи к ALB; и связывающий ВСМА элемент, который может представлять собой VNH, VH, scFv, отличный от Ig связывающий элемент или лиганд.

На фиг. 2 проиллюстрировано влияние иллюстративных нацеленных на ВСМА молекул (01H08, 01F07, 02F02 и ВН253), содержащих связывающий белок к ВСМА согласно настоящему изобретению, на цитолит очищенных человеческих Т-клеток, которые экспрессируют ВСМА, по сравнению с отрицательным контролем.

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

На фиг. 4А-4I проиллюстрировано влияние иллюстративных нацеленных на ВСМА триспецифических молекул, содержащих связывающий белок к ВСМА согласно настоящему раскрытию, на цитолит клеток Jekol, MOLP-8 или OPM-2, которые экспрессируют ВСМА, по сравнению с отрицательным контролем.

На фиг. 5А-5D проиллюстрировано связывание иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) с очищенными Т-клетками от четырех различных доноров-людей: донора 02 (фиг. 5А), донора 35 (фиг. 5В), донора 81 (фиг. 5С), донора 86 (фиг. 5D).

На фиг. 6А-6F проиллюстрировано связывание иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) с экспрессирующими ВСМА клетками: NCI-H929 (фиг. 6А), EJM (фиг. 6В), OPM2 (фиг. 6D), RPMI8226 (фиг. 6Е); или клеточными линиями без экспрессии ВСМА: NCI-H510А (фиг. 6С) и DMS-153 (фиг. 6F).

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

На фиг. 8 проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) и клеток EJM, экспрессирующих ВСМА, с использованием различного соотношения эффекторных клеток и целевых клеток.

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

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

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

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

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

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

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

На фиг. 16 проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток NCI-H510А, не экспрессирующих ВСМА, и Т-клеток от четырех различных доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

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

На фиг. 18 проиллюстрированы результаты анализа TDCC с применением иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05), клеток RPMI8226, экспрессирующих ВСМА, и

моноклеаров периферической крови (PBMC) от двух различных яванских макаков-доноров в присутствии человеческого сывороточного альбумина (HSA).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Подробное раскрытие настоящего изобретения

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

В настоящем документе описаны триспецифические белки, которые нацелены на антиген созревающего

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

Термин "антитело" обычно относится к Y-образному тетрамерному белку, содержащему две тяжелые (H) и две легкие (L) полипептидные цепи, удерживаемые вместе при помощи ковалентных дисульфидных связей и нековалентных взаимодействий. Человеческие легкие цепи содержат вариабельный домен (VL) и константный домен (CL), причем константный домен может быть легко классифицирован на каппа или лямбда, исходя из аминокислотной последовательности и генных локусов. Каждая тяжелая цепь содержит один вариабельный домен (VH) и константный участок, который в случае IgG, IgA и IgD содержит три домена, называемые CH1, CH2 и CH3 (IgM и IgE имеют четвертый домен CH4). В классах IgG, IgA и IgD домены CH1 и CH2 разделены гибким шарнирным участком, который представляет собой богатый пролином и цистеином сегмент с переменной длиной (обычно от около 10 до около 60 аминокислот в IgG). Вариабельные домены как в легкой, так и в тяжелой цепях соединены с константными доменами участком "J" из около 12 или более аминокислот, а тяжелая цепь также имеет участок "D" из около 10 дополнительных аминокислот. Каждый класс антител дополнительно содержит межцепевые и внутрицепевые дисульфидные связи, образованные парными остатками цистеина. Существует два типа природных дисульфидных мостиков или связей в молекулах иммуноглобулина: межцепевые и внутрицепевые дисульфидные связи. Расположение и количество межцепевых дисульфидных связей варьирует в зависимости от класса и вида иммуноглобулина. Межцепевые дисульфидные связи расположены на поверхности иммуноглобулина, доступны для растворителя и обычно относительно легко восстанавливаются. У изотипа человеческого IgG1 присутствуют четыре межцепевые дисульфидные связи - по одной от каждой тяжелой цепи к легкой цепи и две между тяжелыми цепями. Межцепевые дисульфидные связи не нужны для сборки цепи. Как хорошо известно, в целом считается, что богатый цистеином шарнирный участок IgG1 состоит из трех частей: верхнего шарнира, центрального шарнира и нижнего шарнира. Специалистам в настоящей области техники будет известно, что шарнирный участок IgG1 содержит цистеины в тяжелой цепи, которые содержат межцепевые дисульфидные связи (две между тяжелыми цепями, две между тяжелой и легкой цепями), обеспечивающие структурную гибкость, которая облегчает перемещения Fab. Межцепевая дисульфидная связь между легкой и тяжелой цепью IgG1 образуется между C214 легкой каппа-цепи или лямбда-цепи и C220 в верхнем шарнирном участке тяжелой цепи. Межцепевые дисульфидные связи между тяжелыми цепями находятся в положениях C226 и C229 (все они пронумерованы по индексу ЕС согласно Kabat, et al., ссылка на которую приведена ниже).

Применяемый в контексте настоящего документа термин "антитело" включает поликлональные антитела, мультиклональные антитела, моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные и примагизированные антитела, CDR-привитые антитела, человеческие антитела, рекомбинантно полученные антитела, интратела, мультиспецифические антитела, биспецифичные антитела, моновалентные антитела, мультивалентные антитела, антиидиотипические антитела, синтетические антитела, включая мутеины и их варианты, иммуноспецифические фрагменты антител, такие как Fd-, Fab-, F(ab')₂-, F(ab')-фрагменты, одноцепочечные фрагменты (например, ScFv и ScFvFc), связанные дисульфидными связями Fv-фрагменты (sdFv), Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1, линейные антитела, однодоменные антитела, такие как sdAb (домены VH, VL или VHH); и их производные, включая слитые Fc и другие модификации, и любую другую иммунореактивную молекулу, если она содержит домен, имеющий сайт связывания для преимущественной ассоциации или связывания с белком BCMA. Кроме того, если контекстными ограничениями не продиктовано иное, термин дополнительно включает все классы антител (т.е. IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) и все подклассы (т.е. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, обычно обозначают соответствующими строчными буквами греческого алфавита: дельта, эпсилон, гамма и мю соответственно. Легкие цепи антител от любых видов позвоночных можно отнести к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа (κ) и лямбда (λ), исходя из аминокислотных последовательностей их константных доменов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий BCMA домен нацеленных на BCMA триспецифических белков по настоящему раскрытию представляет собой антитело только с тяжелыми цепями, такое как домен VH или VHH. В некоторых случаях связывающие BCMA белки содержат антитело только с тяжелыми цепями, которое представляет собой измененный методами инженерии человеческий домен VH. В некоторых примерах измененный методами инженерии человеческий домен VH получают с помощью пэннинга библиотек фагового дисплея. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления связывающий ВСМА домен нацеленных на ВСМА триспецифических белков по настоящему раскрытию представляет собой V_HH. Применяемый в контексте настоящего документа термин "V_HH" относится к связывающему домену одноцепочечного антитела, который не имеет легкой цепи. В некоторых случаях V_HH получен из антител того типа, который можно найти у верблюжьих или хрящевых рыб, которые естественным образом лишены легких цепей, или он относится к синтетическому и неиммунизированному V_HH, который может быть сконструирован соответствующим образом. Каждая тяжелая цепь содержит вариабельный участок, кодируемый V-, D- и J-экзонами. В некоторых случаях V_HH представляет собой природный V_HH, такой как верблюжий V_HH, или рекомбинантный белок, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления V_HH получен от вида, выбранного из группы, состоящей из верблюдов, лам, викуней, гуанако и хрящевых рыб (таких как без ограничения акулы). В соответствии с другим вариантом осуществления, V_HH получен от альпака (такого как без ограничения альпака Уакайа или альпака Сури).

Применяемый в контексте настоящего документа термин "вариабельный участок" или "вариабельный домен" относится к тому факту, что определенные части вариабельных доменов сильно различаются по последовательности среди антител и задействованы в связывании и специфичности каждого конкретного антитела к его конкретному антигену. Тем не менее вариабельность неравномерно распределена по вариабельным доменам антител. Она сконцентрирована в трех сегментах, называемых определяющими комплементарность участками (CDR) или гипервариабельными участками в вариабельных доменах как легкой цепи (VL), так и тяжелой цепи (VH). Более высококонсервативные части вариабельных доменов называют каркасными (FR). Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре FR участка, в значительной степени принимающих конфигурацию β-листа, соединенных тремя CDR, которые образуют петли, соединяющие структуру β-листа, а в некоторых случаях и являющиеся ее частью. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FR участков и вместе с CDR из другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антител (см. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Константные домены не участвуют непосредственно в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антитело-зависимой клеточной токсичности. ScFv-фрагменты (или вариабельные одноцепочечные фрагменты), которые в некоторых случаях получают с помощью генной инженерии, связаны в виде единой полипептидной цепи, т.е. участка VH и VL антитела, и разделены пептидным линкером.

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

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

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

Применяемый в контексте настоящего документа термин "процент (%) идентичности аминокислотной последовательности" по отношению к последовательности обозначает процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной последовательности после выравнивания последовательности и введения гэпов, если это необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей и без учета каких-либо консервативных замен в качестве части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотных последовательностей можно осуществить различными способами, которые известны специалисту в настоящей области техники, например, с помощью обще-

доступного программного обеспечения, такого как EMBOSS MATCHER, EMBOSS WATER, EMBOSS STRETCHER, EMBOSS NEEDLE, EMBOSS LALIGN, BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в настоящей области техники смогут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для осуществления максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "период полувыведения" применяют в его обычном смысле, как описано в Goodman and Gillman's *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* 21-25 (Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980). Если кратко, настоящий термин понимают, как охватывающий количественный параметр времени выведения лекарственного средства. Выведение большинства лекарственных средств является экспоненциальным (т.е. соответствует кинетике первого порядка), поскольку концентрации лекарственных средств обычно не достигают концентраций, которые необходимы для насыщения процесса выведения. Скорость экспоненциального процесса может быть выражена его константой скорости, k , которая выражает дробное изменение за единицу времени, или его половинным временем, $t_{1/2}$, т.е. временем, необходимым для завершения процесса на 50%. Единицами этих двух констант соответственно являются время⁻¹ и время. Константа скорости первого порядка и полупериод реакции имеют простую связь ($k \times t_{1/2} = 0,693$), и соответственно их можно взаимозаменять. Поскольку кинетикой выведения первого порядка продиктовано, что за единицу времени теряется постоянная доля лекарственного средства, график зависимости концентрации лекарственного средства от времени является линейным во все моменты времени после начальной фазы распределения (т.е. после завершения поглощения и распределения лекарственного средства). По такому графику можно точно определить полупериод выведения лекарственного средства.

Применяемый в контексте настоящего документа термин "аффинность связывания" относится к аффинности описываемых в настоящем раскрытии белков, к их мишеням связывания, и ее численно выражают с помощью значений " K_d ". Если указано, что два или более белков имеют сравнимые аффинности связывания с их мишенями связывания, то значения K_d для связывания соответствующих белков с их мишенями связывания находятся в пределах ± 2 -кратности друг от друга. Если указано, что два или более белков имеют сравнимые аффинности связывания с отдельной мишенью связывания, то значения K_d для связывания соответствующих белков с указанной отдельной мишенью связывания находятся в пределах ± 2 -кратности друг от друга. Если показано, что белок связывает две или более мишеней со сравнимыми значениями аффинности связывания, то значения K_d для связывания указанного белка с двумя или более мишенями находятся в пределах ± 2 -кратности друг от друга. В целом более высокое значение K_d соответствует более слабому связыванию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления " K_d " измеряют с помощью анализа с применением меченого радиоактивным изотопом антигена (RIA) или анализа с помощью поверхностного плазмонного резонанса с применением VIAcore™-2000 или VIAcore™-3000 (VIAcore, Inc., Пискатауэй, Нью-Джерси). В соответствии с определенными вариантами осуществления, "скорость прямой реакции", или "скорость ассоциации", или "скорость образования комплекса", или " k_{on} " и "скорость обратной реакции, или "скорость диссоциации", или "скорость распада комплекса", или " k_{off} " также определяют с помощью методики поверхностного плазмонного резонанса с применением VIAcore™-2000 или VIAcore™-3000 (VIAcore, Inc., Пискатауэй, Нью-Джерси). В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, " K_d ", " k_{on} " и " k_{off} " измеряют с применением систем ОСТЕТ® (Pall Life Sciences). Согласно иллюстративному способу измерения аффинности связывания с применением систем ОСТЕТ®, лиганд, например, биотинилированный ВСМА человека или яванского макака, иммобилизуют на поверхности стрептавидинового наконечника капиллярного датчика ОСТЕТ®, затем эти стрептавидиновые наконечники активируют в соответствии с инструкциями производителя, применяя около 20-50 мкг/мл белка ВСМА человека или яванского макака. Также вводят раствор PBS/казеин в качестве блокирующего средства. Для измерений кинетики ассоциации варианты связывающего ВСМА белка вводят в концентрации, варьирующей от около 10 нг/мл до около 100 мкг/мл, от около 50 нг/мл до около 5 мкг/мл или от около 2 нг/мл до около 20 мкг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающие ВСМА однодоменные белки применяют в концентрации от около 2 нг/мл до около 20 мкг/мл. В случае отрицательного контроля, т.е. аналитического буфера без связывающих белков, наблюдают полную диссоциацию. Затем с помощью соответствующего инструмента, например программного обеспечения ForteBio, определяют кинетические параметры реакций связывания.

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

Термины "индивидуум", "пациент" или "субъект" применяют взаимозаменяемо. Ни для одного из

данных терминов не является обязательным и нет ограничений до ситуаций, характеризующих наблюдением (например, постоянным или периодическим) работником здравоохранения (например, врачом, дипломированной медсестрой, практикующей медсестрой, помощником врача, санитаром или работником хосписа).

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

Согласно одному аспекту нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен (А), который специфически связывается с CD3, домен (В), который специфически связывается с человеческим альбумином (ALB), и домен (С), который специфически связывается с ВСМА. Три домена в нацеленных на ВСМА триспецифических белках расположены в любом порядке. Таким образом, предполагают, что порядок доменов в нацеленных на ВСМА триспецифических белках является следующим:

H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH,
 H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH,
 H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH,
 H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH,
 H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH, или
 H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют порядок доменов H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления домен к ВСМА (домен к мишени, Т), домен к CD3 (С) и домен к ALB (А) находятся в ориентации домен к CD3: домен к ALB: домен к ВСМА (САТ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления домен к ВСМА (домен к мишени, Т), домен к CD3 (С) и домен к ALB (А) находятся в ориентации домен к ВСМА: домен к ALB: домен к CD3 (ТАС).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют связывающий HSA домен в качестве среднего домена, так чтобы порядок доменов был H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH или H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH. Предполагают, что в таких вариантах осуществления, где связывающий ALB домен выступает в качестве среднего домена, связывающие CD3 и ВСМА домены имеют дополнительную гибкость для связывания с их соответствующими мишенями.

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

Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки предназначены для обеспечения специфического целенаправленного воздействия на клетки, экспрессирующие ВСМА, путем рекрутирования цитотоксических Т-клеток. Это повышает эффективность по сравнению с ADCC (антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью), при которой используются полноразмерные, направленные на единственный антиген антитела, и которая не способна напрямую рекрутировать цитотоксические Т-клетки. В отличие от этого, путем вовлечения молекул CD3, специфично экспрессируемых на этих клетках, нацеленные на ВСМА триспецифические белки могут с высокой специфичностью сшивать цитотоксические Т-клетки с экспрессирующими ВСМА клетками, таким образом направляя цитотоксический потенциал Т-клетки на целевую клетку. Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки вовлекают цитотоксические Т-клетки посред-

ством связывания с экспрессируемыми на поверхности белками CD3, которые образуют часть TCR. Одновременное связывание нескольких триспецифических к ВСМА антигенсвязывающих белков с CD3 и с ВСМА, экспрессируемыми на поверхности отдельных клеток, вызывает активацию Т-клеток и опосредует последующий лизис конкретной клетки, экспрессирующей ВСМА. Таким образом, предусмотрено, что нацеленные на ВСМА триспецифические белки проявляют сильный, специфический и эффективный цитоллиз целевых клеток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки стимулируют цитоллиз целевых клеток цитотоксическими Т-клетками для уничтожения патогенных клеток (например, экспрессирующих ВСМА опухолевых клеток). В соответствии с некоторыми из таких вариантов осуществления, клетки уничтожаются избирательно, тем самым снижая вероятность токсических побочных эффектов.

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

Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки также имеют оптимальный размер для улучшенного проникновения в ткань и распределения в ткани. Большие размеры ограничивают или предотвращают проникновение в целевые ткани или распределение в них белка. Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки позволяют избежать этого благодаря небольшому размеру, который обеспечивает улучшенное проникновение в ткани и распределение в них. Соответственно описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления имеют размер, составляющий от около 50 кДа до около 80 кДа, от около 50 кДа до около 75 кДа, от около 50 кДа до около 70 кДа или от около 50 кДа до около 65 кДа. Таким образом, размер нацеленных на ВСМА триспецифических белков является преимущественным по сравнению с антителами IgG, которые имеют размер около 150 кДа, и молекулами диател ViTE и DART, которые имеют размер около 55 кДа, но не имеют увеличенного периода полувыведения и, следовательно, быстро выводятся почкой.

В соответствии со следующими вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют оптимальный размер для улучшенного проникновения в ткань и распределения в ней. В соответствии с такими вариантами осуществления, нацеленные на ВСМА триспецифические белки сконструированы так, чтобы они имели как можно меньшие размеры, сохраняя при этом специфичность по отношению к своим мишеням. Соответственно в соответствии с такими вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют размер, составляющий от около 20 кДа до около 40 кДа или от около 25 кДа до около 35 кДа, до около 40 кДа, до около 45 кДа, до около 50 кДа, до около 55 кДа, до около 60 кДа, до около 65 кДа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки имеют размер, составляющий около 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, около 39 кДа, около 38 кДа, около 37 кДа, около 36 кДа, около 35 кДа, около 34 кДа, около 33 кДа, около 32 кДа, около 31 кДа, около 30 кДа, около 29 кДа, около 28 кДа, около 27 кДа, около 26 кДа, около 25 кДа, около 24 кДа, около 23 кДа, около 22 кДа, около 21 кДа или около 20 кДа. Иллюстративный подход к малому размеру заключается в применении фрагментов однодоменных антител (sdAb) в случае каждого из доменов. Например, конкретный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок имеет sdAb к CD3, sdAb к ALB и sdAb к ВСМА. Это уменьшает размер иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка до 40 кДа. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления все домены нацеливающих на ВСМА триспецифических белков представляют собой фрагменты однодоменных антител (sdAb). В соответствии с другими вариантами осуществления, описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат низкомолекулярную связывающую структурную единицу (SME) к ALB и/или ВСМА. Связывающие структурные единицы SME представляют собой малые молекулы со сред-

ним размером около от 500 до 2000 Да и присоединены к нацеленным на ВСМА триспецифическим белкам известными способами, такими как лигирование или конъюгирование с использованием сортазы. В таких случаях одним из доменов триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка является последовательность распознавания сортазой, например, LPETG (SEQ ID NO: 482). Для присоединения связывающей структурной единицы SME к триспецифическому к ВСМА антигенсвязывающему белку с последовательностью распознавания сортазой белок инкубируют с сортазой и связывающей структурной единицей SME, в результате чего сортаза присоединяет связывающую структурную единицу SME к последовательности распознавания. К известным связывающим структурным единицам SME относятся MIP-1072 и MIP-1095, которые связываются с ВСМА.

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

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

В описываемых в настоящем документе нацеленных на ВСМА триспецифических белках домены связаны внутренними линкерами L1 и L2, причем L1 связывает первый и второй домены нацеленных на ВСМА триспецифических белков, а L2 связывает второй и третий домены нацеленных на ВСМА триспецифических белков. Линкеры L1 и L2 имеют оптимизированную длину и/или оптимизированный аминокислотный состав. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкеры L1 и L2 имеют одинаковую длину и аминокислотный состав. В соответствии с другими вариантами осуществления, L1 и L2 различаются. В соответствии с определенными вариантами осуществления, внутренние линкеры L1 и/или L2 являются "короткими", т.е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в определенных случаях внутренние линкеры состоят из около 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков внутренний линкер представляет собой пептидную связь. В соответствии с определенными вариантами осуществления, внутренние линкеры L1 и/или L2 являются "длинными", т.е. "состоят из" 15, 20 или 25 аминокислотных остатков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такие внутренние линкеры состоят из около 3-15, например 8, 9 или 10 смежных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава внутренних линкеров L1 и L2, выбирают пептиды со свойствами, которые придают гибкость нацеленным на ВСМА триспецифическим белкам, не оказывают влияния на связывающие домены, а также устойчивы к расщеплению, производимому протеазами. Например, устойчивость к действию протеаз обычно обеспечивают остатки глицина и серина. Примеры внутренних линкеров, подходящих для связывания доменов в нацеленных на ВСМА триспецифических белках, включают без ограничения $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 472), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 473), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 474), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 475), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 476), $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 477), $(GGGGG)_n$ (SEQ ID NO: 478) или $(GGG)_n$ (SEQ ID NO: 479), где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В соответствии с одним вариантом осуществления, внутренний линкер L1 и/или L2 представляет собой $(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 480) или $(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 481).

Связывающий CD3 домен.

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

Согласно одному аспекту описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки содержат домен, который специфически связывается с CD3. Согласно одному аспекту опи-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых случаях scFv, которые связываются с CD3, получают в соответствии с известными способами. Например, молекулы scFv можно получить путем связывания совместно участков VH и VL с помощью гибких полипептидных линкеров. Молекулы scFv содержат линкер scFv (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированной длиной и/или аминокислотным составом. Следовательно, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления длина линкера scFv такова, что домен VH или VL может быть межмолекулярно ассоциирован с другим переменным доменом, образуя сайт связывания CD3. В соответствии с определенными вариантами осуществления, такие линкеры scFv являются "короткими", т.е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в некоторых случаях линкеры scFv состоят из около 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков линкер scFv представляет собой пептидную связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такие линкеры scFv состоят из около 3 - около 15, например, 8, 9 или 10 смежных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава линкеров scFv, выбирают пептиды, которые придают гибкость, не оказывают влияния на переменные домены, а также делают возможной межцепочечную упаковку, соединяя два переменных домена с образованием функционального сайта связывания CD3. Например, устойчивость к действию протеаз обычно обеспечивают линкеры scFv, содержащие остатки глицина и серина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкеры в scFv содержат остатки глицина и серина. Аминокислотную последовательность линкеров scFv можно оптимизировать, например, способами фагового дисплея для улучшения связывания CD3 и выхода готового scFv. Примеры пептидных линкеров scFv, подходящих для связывания переменного легкого домена и переменного тяжелого домена в scFv, включают без ограничения $(GS)_n$ (SEQ ID NO: 472), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 473), $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 474), $(GGSG)_n$ (SEQ ID NO: 475), $(GGSGG)_n$ (SEQ ID NO: 476), $(GGGG)_n$ (SEQ ID NO: 477), $(GGGGG)_n$ (SEQ ID NO: 478) или $(GGG)_n$ (SEQ ID NO: 479), где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В соответствии с одним вариантом осуществления, внутренний линкер L1 и/или L2 представляет собой $(GGGG)_4$ (SEQ ID NO: 480) или $(GGGG)_3$ (SEQ ID NO: 481). Варьирование по длине линкера может сохранять или усиливать активность, что дает превосходную эффективность в исследованиях активности.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка имеет аффинность к CD3 на экспрессирующих CD3 клетках с K_D , составляющей 1000 нМ или менее, 500 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 80 нМ или менее, 50 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,5 нМ или менее. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка имеет аффинность к CD3ε, у или δ с K_D , составляющей 1000 нМ или менее, 500 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее, 80 нМ или менее, 50 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,5 нМ или менее. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, связывающий CD3 домен триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка имеет низкую аффинность к CD3, т.е. около 100 нМ или более.

Аффинность связывания с CD3 можно определить, например, по способности самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка или его связывающего CD3 домена связываться с CD3, нанесенным на аналитический планшет, экспонированным на поверхности клетки микроорганизма, в растворе и т.д. Активность связывания самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка или его связывающего CD3 домена по настоящему раскрытию с CD3 можно проанализировать путем иммобилизации лиганда (например, CD3), или самого триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка, или его связывающего CD3 домена на грануле, на субстрате, на клетке и т.д. Средства можно

добавить в соответствующем буфере и инкубировать партнеров по связыванию в течение некоторого времени при заданной температуре. После промывки для удаления несвязанного материала связанный белок можно высвободить, например, с помощью SDS, буферов с высоким pH и т.п. и проанализировать, например, с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Увеличивающий период полувыведения домен.

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

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

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

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

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

Кроме того, у увеличивающего период полувыведения домена можно подобрать такую аффинность связывания, чтобы у конкретного триспецифического антигенсвязывающего белка достигался конкретный период полувыведения. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления увеличивающий период полувыведения домен обладает высокой аффинностью связывания. В соответствии с другими вариантами осуществления, увеличивающий период полувыведения домен обладает средней аффинностью связывания. В соответствии с еще другими вариантами осуществления, увеличивающий период полувыведения домен имеет низкую или незначительную аффинность связывания. К иллюстративным аффинностям связывания относятся KD концентрации на уровне 10 нМ или менее (высокая),

от 10 до 100 нМ (средняя) и более 100 нМ (низкая). Как указано выше, аффинность связывания с ALB определяют с помощью известных способов, таких как поверхностный плазмонный резонанс (SPR).

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

Домен, связывающий антиген созревания В-клеток (BCMA).

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

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

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

Ген мышиноного BCMA расположен в 16-й хромосоме, что является синтетическим относительно участка 16p13 у человека, и также включает три экзона, которые разделены двумя интронами. Ген кодирует белок из 185 аминокислот. мРНК мышиноного BCMA имеет наиболее высокие уровни транскрипции в виде транскрипта длиной 404 п.о. в плазмоцитомных клетках (J558) и незначительные уровни транскрипции у линии клеток В-клеточной лимфомы A20. Низкие уровни мРНК-транскриптов мышиноного BCMA также были обнаружены у линий клеток Т-клеточной лимфомы (EL4, BW5147) и дендритных клеток (CB1D6, D2SC1) в противоположность линиям человеческих клеток Т-клеточного и дендритного происхождения. Последовательность кДНК мышиноного BCMA имеет 69,3% нуклеотидной идентичности с последовательностью кДНК человеческого BCMA и немного более высокую идентичность (73,7%) при сравнении кодирующих участков у этих двух последовательностей кДНК. Мышиный белок BCMA на 62% идентичен человеческому белку BCMA и, подобно человеческому BCMA, содержит один гидрофобный участок, который может представлять собой внутренний трансмембранный сегмент. N-концевой 40-аминокислотный домен как мышиноного, так и человеческого белка BCMA имеет шесть консервативных остатков цистеина, что согласуется с образованием мотива цистеиновых повторов, обнаруженного во внеклеточном домене TNFR. Подобно представителям суперсемейства TNFR, белок BCMA содержит консервативный ароматический остаток, который находится на расстоянии четырех-шести остатков в сторону С-конца относительно первого цистеина.

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

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

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

BCMA в основном известен своей функциональной активностью в обеспечении выживания плазматических клеток, которые поддерживают длительный гуморальный иммунитет.

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

Конструкция описанных в настоящем документе нацеленных на BCMA триспецифических белков позволяет домену связывания с BCMA быть гибким в том, что домен связывания с BCMA может быть связывающим доменом любого типа, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного ан-

титела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления домен связывания с ВСМА представляет собой одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), однодоменное антитело, такое как переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) верблюжьего однодоменного антитела. В соответствии с другими вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой отличный от Ig связывающий домен, т.е. миметик антитела, такой как антикаины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, дарпины (DARPin), финомеры, пептиды домена Куница и монотела. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой лиганд или пептид, который связывается с ВСМА или ассоциируется с ним. В соответствии с еще одними вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой ноттин. В соответствии с еще одними вариантами осуществления, домен связывания с ВСМА представляет собой низкомолекулярную структурную единицу.

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

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

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

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

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА домен нацеленного на ВСМА триспецифического белка представляет собой однодоменное антитело, такое как переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен (VHH) sdAb ламы, пептид, лиганд или специфическую к ВСМА низкомолекулярную структурную единицу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА домен описываемого в настоящем документе нацеленного на ВСМА триспецифического белка является любым доменом, который связывается с ВСМА, включая без ограничения домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела. В соответствии с определенными вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой однодоменное антитело. В соответствии с другими вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой пептид. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, связывающий ВСМА домен представляет собой малую молекулу.

В целом следует отметить, что термин "однодоменное антитело", применяемый в контексте настоящего документа в своем наиболее широком смысле, не ограничен конкретным биологическим источником или конкретным способом получения. Однодоменные антитела представляют собой антитела, чьи определяющие комплементарность участки являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают без ограничения антитела с тяжелыми цепями, естественно лишенные легких цепей антитела, однодоменные антитела, полученные из обычных 4-цепочечных антител, модифицированные методами инженерии антитела и однодоменные каркасные последовательности, отличные от таких последовательностей, полученных из антител. Однодоменные антитела могут быть любыми известными из уровня тех-

ники или любыми раскрытыми в будущем однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут быть получены из любых видов, включая без ограничения мышь, человека, верблюда, ламу, козу, кролика, быка. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления однодоменные антитела по настоящему раскрытию получают

- (1) путем выделения домена VHH из встречающегося в природе антитела с тяжелыми цепями;
- (2) путем экспрессии нуклеотидной последовательности, кодирующей встречающийся в природе домен VHH;
- (3) путем "гуманизации" встречающегося в природе домена VHH или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой гуманизированный домен VHH;
- (4) путем "камелизации" встречающегося в природе домена VH из любых видов животных и, в частности, из вида млекопитающего, такого как человек, или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой камелизированный домен VH;
- (5) путем "камелизации" "доменного антитела" или "Dab" или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой камелизированный домен VH;
- (6) с помощью синтетических или полусинтетических методик получения белков, полипептидов или других аминокислотных последовательностей;
- (7) путем получения нуклеиновой кислоты, кодирующей однодоменное антитело, с помощью известных из уровня техники методик синтеза нуклеиновой кислоты с последующей экспрессией полученной таким образом нуклеиновой кислоты; и/или
- (8) любой комбинацией одного или более из вышеперечисленных.

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

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

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

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления однодоменное антитело к ВСМА в нацеленном на ВСМА триспецифическом белке представляет собой однодоменное антитело с аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности встречающегося в природе домена VHH, но которая была "гуманизирована", т.е. путем замены одного или более аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности указанной встречающейся в природе последовательности VHH (и, в частности, в каркасных последовательностях) на один или более аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующем(их) положении(ях) в домене VH из обычного 4-цепочечного антитела, полученного от человека (например, как указано выше). Это можно выполнить известным из уровня техники способом, который будет понятен специалисту в настоящей области техники, например, исходя из приведенного в настоящем документе дальнейшего описания. Опять же, следует отметить, что такие гуманизированные однодоменные антитела к ВСМА по настоящему раскрытию получают любым подходящим способом, известным выше в разделах (1)-(8)), и, следовательно, они не ограничены строго до полипептидов, которые были получены с применением в качестве исходного материала полипептида, который содержит встречающийся в природе домен VHH. В

соответствии с дополнительными вариантами осуществления, однодоменное антитело к ВСМА, которое описано в настоящем документе, представляет собой однодоменное антитело с аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности встречающегося в природе домена VH, но которая была "камелизирована", т.е. путем замены одного или более аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности встречающегося в природе домена VH из обычного 4-цепочечного антитела на один или более аминокислотных остатков, которые находятся в соответствующем(их) положении(ях) в домене VHH антитела с тяжелыми цепями. Такие "камелизирующие" замены предпочтительно вставляют в аминокислотные положения, которые образуют и/или присутствуют на границе VH-VL, и/или в так называемые верблюжьи маркерные остатки (см., например, публикацию WO 94/04678 и публикации за авторством Davies и Riechmann (1994 и 1996)). Предпочтительно, последовательность VH, которую применяют в качестве исходного материала или отправной точки для создания или конструирования камелизированного одиночного домена, предпочтительно представляет собой последовательность VH от млекопитающего, более предпочтительно последовательность VH человека, такую как последовательность VH3. Однако следует отметить, что такие камелизированные однодоменные антитела к ВСМА по настоящему раскрытию, в соответствии с определенными вариантами осуществления, получают любым подходящим способом, известным в настоящей области техники (т.е. как указано выше в разделах (1)-(8)), и, следовательно, они не ограничены строго до полипептидов, которые были получены с применением в качестве исходного материала полипептида, который содержит встречающийся в природе домен VH. Например, как дополнительно описано в настоящем документе, как "гуманизацию", так и "камелизацию" выполняют путем получения нуклеотидной последовательности, которая кодирует встречающийся в природе соответственно домен VHH или домен VH, а затем путем изменения одного или более кодонов в указанной нуклеотидной последовательности таким образом, чтобы новая нуклеотидная последовательность кодировала соответственно "гуманизованное" или "камелизированное" однодоменное антитело. Затем эту нуклеиновую кислоту можно экспрессировать с целью получения требуемого однодоменного антитела к ВСМА по настоящему изобретению. Альтернативно в соответствии с другими вариантами осуществления исходя из аминокислотной последовательности встречающегося в природе соответственно домена VHH или домена VH конструируют аминокислотную последовательность требуемого соответственно гуманизованного или камелизированного однодоменного антитела к ВСМА по настоящему раскрытию, а затем синтезируют его de novo с помощью известных методик синтеза пептидов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления исходя из аминокислотной последовательности или нуклеотидной последовательности встречающегося в природе соответственно домена VHH или домена VH, конструируют нуклеотидную последовательность, кодирующую требуемое соответственно гуманизованное или камелизированное однодоменное антитело к ВСМА по настоящему раскрытию, а затем синтезируют его de novo с помощью известных методик синтеза нуклеиновых кислот, после чего полученную таким образом нуклеиновую кислоту экспрессируют с помощью известных методик экспрессии с получением требуемого однодоменного антитела к ВСМА по настоящему раскрытию.

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

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

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА белок представляет собой однодоменное антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 455. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА белок представляет собой однодоменное антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 456. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА белок представляет собой однодоменное антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 457. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА белок представляет собой однодоменное антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 458. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА белок представляет собой однодоменное антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 459. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления связывающий ВСМА белок представляет собой однодоменное антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 460.

Описываемый в настоящем документе связывающий ВСМА белок может связываться с человеческим ВСМА с hKd, которая варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 500 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 450 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 400 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 350 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 300 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 250 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 200 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 150 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 100 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,1 нМ до около 90 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,2 нМ до около 80 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,3 нМ до около 70 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,4 нМ до около 50 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,5 нМ до около 30 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,6 нМ до около 10 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,7 нМ до около 8 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,8 нМ до около 6 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 0,9 нМ до около 4 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hKd варьирует в диапазоне от около 1 нМ до около 2 нМ.

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

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

Триспецифические белки.

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

В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 483. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 484. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 485. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 486. В соот-

тельность под SEQ ID NO: 568. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 569.

В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 570. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 571. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 572. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 573. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 574. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 575. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 576. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 577. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 578. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 579.

В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 580. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 581. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 582. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 583. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 584. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 585. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 586. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 587. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 588. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 589.

В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 590. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 591. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 592. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 593. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 594. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 595. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 596. В соответствии с одним примером, связывающий ВСМА триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 597.

Полинуклеотиды, кодирующие нацеленные на ВСМА триспецифические белки.

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

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

Промотор выбирают такой, чтобы он управлял экспрессией полинуклеотида в соответствующей клетке-хозяине.

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

Для содержания и экспрессии полинуклеотида, кодирующего полипептид описанного триспецифического антигенсвязывающего белка, можно использовать ряд систем "вектор экспрессии/хозяин". Примерами векторов экспрессии для экспрессии в *E. coli* являются pSKK (Le Gall et al., *J. Immunol. Methods.* (2004), 285(1):111-27) или pcDNA5 (Invitrogen) для экспрессии в клетках млекопитающих.

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

Встраивание в химерные антигенные рецепторы (CAR).

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

Модификации триспецифического к ВСМА белка.

Описываемые в настоящем документе нацеленные на ВСМА триспецифические белки охватывают производные или аналоги, в которых

- (i) аминокислота заменена аминокислотным остатком, который не кодируется генетическим кодом;
- (ii) зрелый полипептид слит с другим соединением, таким как полиэтиленгликоль; или
- (iii) с белком слиты дополнительные аминокислоты, такие как лидерная или секреторная последовательность или последовательность для очистки белка.

К типичным модификациям относятся без ограничения ацетилирование, ацилирование, АДФ-рибозилирование, амидирование, ковалентное присоединение флавина, ковалентное присоединение гемового фрагмента, ковалентное присоединение нуклеотида или нуклеотидного производного, ковалентное присоединение липида или липидного производного, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, сшивание, циклизация, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных сшивков, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксихлорирование, гликозилирование, образование GPI-якоря, гидроксильное, йодирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизация, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное переносом РНК добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование, и убиквитинирование.

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

Фармацевтические композиции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим описываемый в настоящем документе триспецифический связывающий белок против ВСМА, вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид нацеленных на ВСМА триспецифических белков, или клетку-хозяина, трансформированную этим вектором, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает без ограничения любую носитель, который не влияет на эффективность биологической активности ингредиентов и который не токсичен для пациента, которому его вводят. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в настоящей области техники и включают

фосфатно-солевые буферные растворы, воду, эмульсии, такие как эмульсии типа "масло/вода", различные типы смачивающих средств, стерильные растворы и т.д. Такие носители можно составлять в составы обычными способами и можно вводить субъекту в подходящей дозе. Предпочтительно, чтобы композиции были стерильными. Эти композиции могут также содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предупредить эффект от микроорганизмов можно путем включения различных противобактериальных и противогрибковых средств. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, представлен один или более из описанных выше нацеленных на ВСМА триспецифических белков, упакованных в лиофилизированной форме или упакованных в водной среде.

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

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

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

Способы лечения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В контексте настоящего документа в соответствии с некоторыми вариантами осуществления термины "лечение", или "проведение лечения", или "подвергаемый лечению" относятся к терапевтическому лечению, при котором целью является замедление (облегчение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания или получение полезных или требуемых клинических результатов. В контексте настоящего описания полезные или требуемые клинические результаты включают без ограничения ослабление симптомов; уменьшение степени тяжести патологического состояния, нарушения или заболевания; стабилизация (т.е. отсутствие ухудшения) патологического состояния, нарушения или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования патологического состояния, нарушения или заболевания; смягчение патологического состояния, нарушения или болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), поддающуюся или не поддающуюся обнаружению, или уменьшение

или улучшение патологического состояния, нарушения или заболевания. Лечение предусматривает индукцию клинически значимого ответа без чрезмерных уровней побочных эффектов. Лечение также предусматривает продление дожития по сравнению с ожидаемым дожитием без проведения лечения. В соответствии с другими вариантами осуществления, термины "лечение", или "проведение лечения", или "подвергаемый лечению" относятся к профилактическим мерам, причем цель состоит в том, чтобы отсрочить начало или уменьшить степень тяжести нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, так, например, у человека, который предрасположен к заболеванию (например, у индивидуума, который несет генетический маркер такого заболевания, как рак молочной железы).

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

Неограничивающие примеры противораковых средств, которые можно применять в различных вариантах осуществления настоящего раскрытия, включая фармацевтические композиции и лекарственные формы, а также наборы по настоящему раскрытию, включают ацивирин, акларубин, акидазола гидрохлорид, акронин, адозелезин, алдеслейкин, альтретамин, амбомицин, аметантрона ацетат, аминоклотиимид, амсакрин, анастрозол, антрамицин, аспарагиназу, асперлин, азациитидин, азетепу, азотомидин, батимагат, бензодепу, бикалутамид, бисантрена гидрохлорид, биснафида димезилат, бизелезин, блеомицина сульфат, брекинар натрия, бропиримин, бусульфат, кактиномицин, калустерон, карацемид, карбетимер, карбоплатин, кармустин, карубицина гидрохлорид, карзелезин, цедефингол, хлорамбуцил, циролемицин, цисплатин, кладрибином, криснатола мезилат, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицина гидрохлорид, децитабин, дексормаплатин, дезагуанин, дезагуанина мезилат, диазиквон, доцетаксел, доксорубин, доксорубицина гидрохлорид, дролоксифен, дролоксифена цитрат, дромостанолон пропионат, дуазомицин, эдатрексат, эфлорнитина гидрохлорид, элсамитруцин, энлоплатин, энпромат, эпипропидин, эпирубицина гидрохлорид, эрбулозол, эсорубицина гидрохлорид, эстрамустин, эстрамустина натрия фосфат, этанидазол, этопозид, этопозид фосфат, этоприн, фадрозол гидрохлорид, фазарабин, фенретинид, флоксурин, флударабина фосфат, фторурацил, флуороцитабин, фосквидон, фостриецин натрия, гемцитабин, гемцитабина гидрохлорид, гидроксимочевину, идарубицина гидрохлорид, ифосфамид, илмофозин, интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-I a, интерферон гамма-I b, ипроплатин, иринотекана гидрохлорид, ланреотида ацетат, летрозолу, лейпролида ацетат, лиарозола гидрохлорид, лометрексол натрия, ломустин, лосоксантрона гидрохлорид, мазопрокол, майтансин, мехлорэтамид гидрохлорид, мегестрола ацетат, меленгестрола ацетат, мелфалан, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрия, метоприн, метуредепу, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митомалцин, митомидин, митоспер, митотан, митоксантрона гидрохлорид, микофеноловую кислоту, нокодазол, ногаламицин, ормаплатин, оксисуран, паклитаксел, пегаспаргазу, пелиомицин, пентамустин, пепломицина сульфат, перфосфамид, пипоброман, пипосульфат, пироксантрона гидрохлорид, пликамицин, племестан, порфирин натрия, порфирамицин, преднимустин, прокарабина гидрохлорид, пурамицин, пурамицина гидрохлорид, пиразофурин, риборпин, роглетимид, сафингл, сафингола гидрохлорид, семустин, симтразен, спарфосат натрия, спарсомидин, спирогермания гидрохлорид, спирумустин, спироплатин, стрептонигрин, стрептозоцин, сулофенур, талисомидин, текогалан натрия, тегафур, телоксантрона гидрохлорид, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестволактон, тиамиприн, тиогуанин, тиотепу, тиазофурин, тирапазамин, торемифена цитрат, трестолона ацетат, трицирибина фосфат, триметрексат, триметрексата глюкуроонат, трипторелин, тубулозола гидрохлорид, урамустин, уредепу, вапреотид, вертепорфин, винбластин сульфат, винкристина сульфат, виндезин, виндизина сульфат, винепидина сульфат, винглицината сульфат, винлейрозина сульфат, винорелбина тартрат, винзолидина сульфат, винзолидина сульфат, ворозол, зениплатин, зиностатин, зорубицина гидрохлорид. Другие примеры противораковых лекарственных средств включают без ограничения следующие: 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3, 5-этинилурацил, абиратерон, акларубин, ацилфульвен, адеципенон, адозелезин, алдеслейкин, антагонисты ALL-ТК, алтретамин, амбамустин, амидокс, амифостин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагредид, анастрозол, андрографолитид, ингибиторы ангиогенеза, антагонист D, антагонист G, антареликс, анти-дорсализующий морфогенетический белок-1, антиандроген, являющийся фактором рака предстательной железы, антиэстроген, антинеопластон, анти-

смысловые олигонуклеотиды, афидиколина глицинат, генные модуляторы апоптоза, регуляторы апоптоза, апуриновую кислоту, ара-CDP-DL-PTBA, аргининдеаминазу, асулакрин, атаместан, атримустин, аксинастатин 1, аксинастатин 2, аксинастатин 3, азасетрон, азатоксин, азатирозин, производные баккатина III, баланол, батимастат, антагонисты BCR/ABL, бензохлорины, бензоилстауроспорин, производные бета-лактама, бета-алетин, бетакламицин В, бегулиновую кислоту, ингибитор bFGF, бикалутамид, бизантрен, бисазиридинилспермин, биснафид, бистратен А, бизелезин, брефлат, бропиримин, будотигтан, бутионина сульфоксимин, кальципотриол, кальфостин С, производные камптотецина, канарипокс LL-2, капецитабин, карбоксамидаминотриазол, карбоксиамидотриазол, CaRest M3, CARN 700, хрящевой ингибитор, карзелезин, ингибиторы казеинкиназы (ICOS), кастаноспермин, цекропин В, цетрореликс, хлорины, хлорохиноксалина сульфонамид, цикапрост, цис-порфирин, кладрибин, аналоги кломифена, клотримазол, коллисмидин А, коллисмидин В, комбретастатин А4, аналог комбретастатина, конагенин, крамбесцидин 816, криснатол, криптофицин 8, производные криптофицина А, курацин А, циклопентантрахиноны, циклоплатам, ципемидин, цитарабина оксфосфат, цитолитический фактор, цитостатин, дакликсимаб, децитабин, дегидродидемнин В, деслорелин, дексаметазон, дексифосфамид, дексразоксан, дексверапамил, диазиквон, дидемнин В, дидокс, диэтилнорспермин, дигидро-5-азациитидин, 9-дигидротаксол, диоксамицин, дифенилспиромустин, доцетаксел, доконазол, доласетрон, доксифлуридин, дролоксифен, дронабинол, дуокармицин SA, эбселен, экомустин, эделфозин, эдреколомаб, элфорнитин, элемен, эмитефур, эпирубицин, эпиристерид, аналог эстрамустина, агонисты эстрогена, антагонисты эстрогена, этанидазол, этопозид фосфат, экземестан, фазарабин, фенретинид, филграстим, финастерид, флавопиридол, флезеластин, фластерон, флударабин, фтордаунорунцицина гидрохлорид, форфенимекс, форместан, фостриецин, фотемустин, гадолиния тексафирин, нитрат галлия, галоцитабин, ганиреликс, ингибиторы желатиназы, гемцитабин, ингибиторы глутатиона, гепсульфам, херегулин, гексаметилен бисацетамид, гиперидин, ибандроновую кислоту, идарубин, идоксифен, идрамантон, илмофосин, иломастат, имидазоакридоны, имиквимод, иммуностимулирующие пептиды, ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста I, агонисты интерферона, интерфероны, интерлейкины, йобенгуан, йододоксорубин, 4-ипомеанол, ироплакт, ирогладин, изобенгазол, изогомогаликондрин В, итазетрон, ясплакинолид, кахалалид F, ламелларин-N-триацетат, ланреотид, лейнамицин, ленограстим, лентинана сульфат, лептолстатин, летрозол, фактор, ингибирующий лейкоз, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпролид+эстроген+прогестерон, лейпрорелин, левамизол, лиарозол, линейный аналог полиамина, липофильный, содержащий дисахариды пептид, липофильные соединения платины, лиссоклинамид 7, лобаплатин, ломбрицин, лометрексол, лонидамин, лозоксантрон, ингибитор HMG-CoA-редуктазы (такой как без ограничения ловастатин, правастатин, флувастатин, статин, симвастатин и аторвастатин), локсорибин, луртотекан, лютеция тексафирин, лизофиллин, литические пептиды, майтансин, манностатин А, маримастат, мазопрокол, маспин, ингибиторы матрилизина, ингибиторы матричных металлопротеиназ, менагарил, мербарон, метерелин, метиониназу, метоклопрамид, ингибитор MIF, мифепристон, мильтефозин, миримостим, двухцепочечную РНК с ошибочно спаренными основаниями, митогуазон, митолактол, аналоги митомидина, митонафид, митотоксиновый фактор роста фибробластов - сапорин, митоксантрон, мофаротен, молграмостим, моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека, монофосфорилипид А+клеточная стенка микобактерий sk, молидабол, ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости, терапевтическое средство на основе супрессора I множественных опухолей, ипритное противораковое средство, микапероксид В, экстракт клеточной стенок микобактерий, мириапорон, N-ацетилдиналин, N-замещенные бензамиды, нафарелин, нагрестип, налоксон+пентазоцин, напавин, нафтерпин, нартограстим, недаплатин, неморубин, неридроновую кислоту, нейтральную эндопептидазу, нилутамид, низамицин, модуляторы оксида азота, нитроксида антиоксидант, нитруллин, Об-бензилгуанин, октреотид, окиценон, олигонуклеотиды, онапристон, ондансетрон, орацин, пероральный индуктор цитокинов, ормаплатин, осатерон, оксалиплатин, оксауномицин, паклитаксел, аналоги паклитаксела, производные паклитаксела, палауамин, палмитоилтризоксин, памидроновую кислоту, панацитриол, паномифен, парабактин, пазеллипин, пегаспаргазу, пелдезин, пентозан полисульфат натрия, пентостатин, пентрозол, перфлуброн, перфосфамид, периллиловый спирт, феназиномицин, фенилацетат, ингибиторы фосфатаз, пицибанил, пилокарпина гидрохлорид, пирарубин, пиритрексим, плацетин А, плацетин В, ингибитор активатора плазминогена, комплекс с платиной, соединения платины, комплекс с триамином платины, порфимер натрия, порфирамицин, преднизолон, пропил-бис-акридон, простагландин J2, ингибиторы протеасом, иммуномодулятор на основе белка А, ингибитор протеинкиназы С, микроводородные ингибиторы протеинкиназы С, ингибиторы протеинтирозинфосфатаз, ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов, пурпурины, пиразолоакридин, конъюгат пиридоксильированного гемоглобина и полиоксиэтилена, антагонисты raf, ралтитрексед, рамосетрон, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras, ингибиторы ras, ингибитор ras-GAP, деметилированный ретеллипин, рений Re 186, этидронат, ризоксин, рибозимы, ретинамид RII, роглетимид, рогитукин, ромуртид, рохинимекс, рубигинон В1, рубоксил, сафингол, саинтопин, SarCNU, саркофитол А, сарграмостим, миметики Sdi 1, семустин, производный от сенесцена ингибитор I, смысловые олигонуклеотиды, ингибиторы сигнальной трансдукции, модуляторы сигнальной трансдукции, однопочечный антигенсвязывающий белок, сизофиран, собузоксан, борокапнат натрия, фенилацетат натрия, солверол, соматомедин-связывающий белок,

сонермин, спарфозиновую кислоту, спикамицин D, спирумустин, спленопентин, спонгистатин 1, скваламин, ингибитор стволовых клеток, ингибиторы деления стволовых клеток, стипиамид, ингибиторы стромелизина, сульфинозин, суперактивный антагонист вазоактивного пептида кишечника, сурадисту, сурамин, свайнсонин, синтетические гликозаминогликаны, таллимустин, тамоксифена метиодид, тауромустин, тазаротен, текогалан натрия, тегафур, теллурапирилий, ингибиторы теломераз, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, тетразомин, талибластин, тиокоралин, тромбopoэтин, миметик тромбopoэтина, тималфазин, агонист тимопоэтиновых рецепторов, тимотринан, тиреостимулирующий гормон, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, титаноцена бихлорид, топсентин, торемифен, фактор тотипотентных стволовых клеток, ингибиторы трансляции, третиноин, триацетилауридин, трицирибин, триметрексат, трипторелин, трописетрон, туростерид, ингибиторы тирозинкиназ, тирфостины, ингибиторы UBC, убенимекс, ингибирующий рост фактор мочеполовой пазухи, антагонисты урокиназных рецепторов, вапреотид, вариолин B, векторную систему для генной терапии эритроцитов, веларесол, верамин, вердинс, вертепорфин, винорелбин, винксалтин, VITAXIN®, ворозол, занотерон, зениплатин, зила-скорб и зиностатина стималамер. Дополнительными противораковыми лекарственными средствами являются 5-фторурацил и лейковорин. Эти два средства особенно полезны при применении в способах, предусматривающих использование талидомида и ингибитора топоизомераз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления нацеленный против ВСМА триспецифический белок по настоящему раскрытию применяют в комбинации с гемцитабином.

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

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

Способы обнаружения экспрессии ВСМА и диагностики связанного с ВСМА рака.

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых случаях рак представляет собой лейкоз, лимфому, множественную миелому или рак

любого другого типа, при котором экспрессируется ВСМА.

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

В некоторых случаях антитело, которое связывает (например, специфически связывает) ВСМА, непосредственно помечено поддающейся обнаружению меткой. В соответствии с другим вариантом осуществления, антитело, которое связывает (например, специфически связывает) ВСМА (первое антитело), является немеченным, а меченным является второе антитело или другая молекула, которая может связывать антитело, которое специфически связывает ВСМА. Второе антитело выбрано таким, чтобы оно могло специфически связывать первое антитело конкретного вида и класса. Например, если первое антитело представляет собой IgG лампы, тогда вторичное антитело может представлять собой антитело к IgG лампы. К другим молекулам, которые могут связываться с антителами, относятся без ограничения белок А и белок G, оба из которых доступны для приобретения на рынке. Подходящие метки для антитела или вторичного антитела описаны выше, и к ним относятся различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы, магнитные средства и радиоактивные материалы. Неограничивающие примеры подходящих ферментов включают пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу или ацетилхолинэстеразу. Неограничивающие примеры подходящих комплексов простетических групп включают стрептавидин/биотин и авидин/биотин. Неограничивающие примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, флуоресцеин дихлортриазиниламина, дансилхлорид или фикоэритрин.

Неограничивающим иллюстративным люминесцентным материалом является люминол; неограничивающим иллюстративным магнитным средством является гадолиний, а к неограничивающим иллюстративным радиоактивным меткам относятся 125I, 131I, 35S или 3H.

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

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

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

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

В соответствии с одним вариантом осуществления, набор включает компоненты для проведения иммуноанализа. Хотя детали иммуноанализа могут варьировать в зависимости от конкретного исполь-

зуемого формата, способ обнаружения ВСМА в биологическом образце обычно включает стадии приведения биологического образца в контакт с антителом, которое специфически реагирует в иммунологически реактивных условиях с полипептидом ВСМА. Антителу дают специфически связываться в иммунологически реактивных условиях с образованием иммунного комплекса, а наличие иммунного комплекса (связанного антитела) обнаруживают прямым или косвенным способом.

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

Примеры

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

Пример 1.

Получение белка.

Последовательности нацеленных на ВСМА триспецифических молекул, содержащих связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию, клонировали в вектор экспрессии млекопитающих pcDNA 3.4 (Invitrogen), при этом перед ними шла лидерная последовательность, а после них шла 6х гистидиновая метка (SEQ ID NO: 471). Клетки Expi293 (Life Technologies, A14527) поддерживали в суспензии в колбах марки Optimum Growth (Thomson) в количестве $0,2-8 \times 10^6$ клеток/мл в среде Expi293. Очищенную плазмидную ДНК переносили путем трансфекции в клетки Expi293 в соответствии с протоколами для набора Expi293 Expression System Kit (Life Technologies, A14635) и поддерживали в течение 4-6 суток после трансфекции. Количество тестируемых 89 иллюстративных триспецифических белков в кондиционированной среде от трансфицированных клеток Expi293 количественно оценивали с помощью прибора Octet с наконечниками для белка А и с использованием контрольного триспецифического белка для построения калибровочной кривой.

Анализы Т-клеточной цитотоксичности.

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

В этом примере использовали клетки EJM, которые представляют собой клеточную линию, которая служит *in vitro* моделью множественной миеломы и плазмоклеточного лейкоза. Жизнеспособность клеток EJM измеряли спустя 48 ч. Наблюдали, что триспецифические белки опосредовали цитотоксичность Т-клетками. На фиг. 2 показан пример анализа жизнеспособности клеток с тестируемыми белками 01H08, 01F07, 02F02 и BH253 в сравнении с отрицательным контролем. В приведенной ниже табл. 1 представлены значения EC₅₀ в случае TDCC активности некоторых других тестируемых триспецифических белков.

Аффинность связывания.

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

Таблица 1
Аффинность связывания и TDCC активность нескольких
нацеленных на ВСМА триспецифических белков

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

043237

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

043237

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

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

ND: не определено.

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

Молекулы 01H08, 01F07, 01H06, 02G02, 02B05, 01C01, 02F02, 02E05, 01E08, 02C01, 02E06, 02B06, 02F04, 01G08, 02C06, 01H09, 01F04, 01D02, 02D11, 01A07, 02C03, 02F07, 01E04, 02H09, 01E03, 02F05, 01B05, 01C05, 02F12, 01H11, 02G06, 01E06, 01G11, 02A05, 01A08, 02G05, 01B09 имели по меньшей мере десятикратное увеличение TDCC активности, а также характеризовались увеличением аффинности по сравнению с молекулой 253BH10 с исходными CDR.

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

Пример 2. Способы оценки связывающей и цитотоксической активности иллюстративных нацеленных на ВСМА триспецифических белков по настоящему раскрытию в отношении клеток Jeko1, MOLP8 и OPM2.

Получение белка.

Последовательности нацеленных на ВСМА триспецифических молекул, содержащих связывающий ВСМА белок по настоящему раскрытию, при этом перед ними шла лидерная последовательность, а после них шла 6х гистидиновая метка (SEQ ID NO: 471), экспрессировали с помощью описанных ранее векторов и способов (Running Deer and Allison, 2004. *BiotechnolProg.* 20:880-9), за исключением того, что для трансфекции клеток использовали липидные реагенты и нелинеаризованную плазмидную ДНК. Рекомбинантные триспецифические белки очищали с помощью аффинной хроматографии, ионообменной и/или эксклюзионной хроматографии. Очищенный белок количественно оценивали с применением теоретических коэффициентов экстинкции и абсорбционной спектроскопии. На изображении результатов SDS-PAGE с окрашиванием посредством Кумасси видна степень чистоты белков (фиг. 3).

Анализ цитотоксичности.

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

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

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

Таблица 2

Значения EC_{50} TDCC для 3 клеточных линий у выбранных нацеленных на ВСМА триспецифических белков в формате TriTAC (домены, связывающиеся с мишенью (ВСМА):альбумин:CD3)

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

Аффинность связывания.

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

Таблица 3

Аффинность связывания очищенных нацеленных триспецифических белков, содержащих связывающийся с ВСМА белок по настоящему раскрытию

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

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

Пример 3. Модель ксенотрансплантатной опухоли.

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

На 0-е сутки мышам NCG подкожно инокулировали клетки RPMI-8226, а также внутрибрюшинно имплантировали нормальные мононуклеары периферической крови человека (PBMC). Обработку иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим белком (02B05) (SEQ ID NO: 520) также начинали на 0-е сутки (qd×10) (один раз в сутки в течение 10 суток). Доза введения составляла 5, 50 или 500 мкг/кг нацеленного на ВСМА триспецифического белка 02B05 или среды в качестве контроля. Объемы опухолей определяли в течение 25 суток. Как видно на фиг. 30, средние объемы опухоли были значительно меньше у мышей, обработанных иллюстративным нацеленным на ВСМА триспецифическим белком (02B05) (в количестве 50 или 500 мкг/кг), по сравнению с мышами, обработанными средой или более низкой дозой нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) (в количестве 5 мкг/кг).

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

Пример 4. Протокол клинического испытания для подтверждения концепции в случае введения триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка по настоящему раскрытию пациентам с множественной миеломой.

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

Результаты исследования.

Первичные: максимальная переносимая доза нацеленных на ВСМА триспецифических белков из предыдущих примеров.

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

Фаза I.

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

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

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

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

Фаза II.

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

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

Приемлемость.

Критерии приемлемости для включения в исследования были следующими.

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

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

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

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

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

Вероятная продолжительность жизни должна была превышать 1 г.

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

Пример 5. Измерения аффинности для ВСМА, CD3ε и альбумина человека и яванского макака с использованием иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию.

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

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

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

Пример 6. Способность связываться с человеческими Т-клетками у иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию.

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

Результаты показаны на фиг. 5A, 5B, 5C и 5D. В заключение необходимо отметить, это из результатов данного исследования видно, что иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок

был способен связывать человеческие Т-клетки.

Пример 7. Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию связывать экспрессирующие ВСМА клетки.

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

Пример 8. Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка опосредовать цитолиз Т-клетками раковых клеток, экспрессирующих ВСМА.

Иллюстративный триспецифический к ВСМА белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности направлять Т-клетки на цитолиз клеток, экспрессирующих ВСМА, в условиях присутствия и отсутствия человеческого сывороточного альбумина (HSA) с помощью стандартного анализа TDCC, который описан в примере 1. Поскольку иллюстративный триспецифический к ВСМА белок содержит домен антитела к альбумину, этот эксперимент проводили для подтверждения того, что связывание с альбумином не будет мешать триспецифическому к ВСМА антигенсвязывающему белку направлять Т-клетки на цитолиз клеток, экспрессирующих ВСМА. Тестировали пять клеточных линий, экспрессирующих ВСМА: EJM, Jeko, OPM2, MOLP8 и NCI-H929. Репрезентативные данные для эксперимента с клетками EJM показаны на фиг. 7. Наблюдали, что жизнеспособность клеток EJM снижалась с увеличением количества иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 в условиях присутствия или отсутствия человеческого сывороточного альбумина (HSA), тогда как контрольный нацеленный на GFP триспецифический белок не влиял на жизнеспособность клеток. В присутствии альбумина для снижения жизнеспособности клеток EJM были необходимы более высокие концентрации триспецифического к ВСМА белка. В табл. 5 представлены значения EC₅₀ для цитолиза клеток триспецифическим к ВСМА белком в случае клеток EJM, а также клеток Jeko, OPM2, MOL8 и NCI-H929 в условиях отсутствия или присутствия HSA. В случае всех пяти клеточных линий иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 направлял Т-клетки на цитолиз целевых клеток в присутствии HSA.

Таблица 5

Значения EC₅₀ TDCC для иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка в условиях присутствия или отсутствия человеческого сывороточного альбумина с пятью различными клеточными линиями, экспрессирующими ВСМА

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

Пример 9. Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка опосредовать цитолиз Т-клетками раковых клеток, экспрессирующих ВСМА, с использованием меньшего соотношения целевых клеток к эффекторным клеткам.

В стандартном анализе TDCC (который описан в примере 1) соотношение 1 целевая клетка (клетки EJM или клетки OPM2) на 10 эффекторных клеток (Т-клеток) использовали в 48-часовом анализе. В этом эксперименте тестировали способность иллюстративного триспецифического к ВСМА белка 02B05 (SEQ ID NO: 520) направлять Т-клетки на цитолиз целевых клеток с меньшим соотношением целевых клеток к эффекторным. Ожидали, что при использовании меньшего количества эффекторных клеток будет наблюдаться меньший цитолиз. Тестировали две экспрессирующие ВСМА клеточные линии, EJM и OPM2, с использованием соотношений целевых клеток к эффекторным клеткам 1:1, 1:3 и 1:10, а сам эксперимент проводили в присутствии 15 мг/мл HSA. В качестве отрицательного контроля использовали

нацеленный на GFP триспецифический белок. Данные этого эксперимента показаны на фиг. 8 (анализ TDCC с клетками EJM) и на фиг. 9 (анализ TDCC с клетками OPM2). Как и ожидали, почти полный цитоллиз целевых клеток наблюдали с соотношением целевых к эффекторным клеткам 1:10. Величина цитоллиза уменьшалась с уменьшением количества эффекторных клеток. Значения EC_{50} для цитоллиза клеток с каждым соотношением перечислены в табл. 6 (n/d обозначает, что наблюдали недостаточный цитоллиз для расчета значения EC_{50}). Значения EC_{50} увеличивались при наличии меньшего количества эффекторных клеток. Таким образом, как и ожидали, уменьшение количества эффекторных клеток к целевым клеткам приводило к снижению TDCC активности триспецифического к ВСМА белка.

Таблица 6

Значения EC_{50} TDCC для иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка (02B05) с различным соотношением целевых клеток (клеток EJM) к эффекторным клеткам (Т-клеткам) (тестировали в присутствии 15 мг/мл HSA)

Соотношение целевые

клетки:Т-клетки	EC_{50} EJM (нМ)	EC_{50} OPM2 (нМ)
1:10	154	371
1:3	523	1896
1:1	1147	n/d

Пример 10. Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка опосредовать цитоллиз Т-клетками раковых клеток, экспрессирующих ВСМА, в исследовании динамики с использованием меньшего соотношения целевых клеток к эффекторным клеткам.

В стандартном анализе TDCC (пример 1) соотношение 1 целевая клетка на 10 эффекторных клеток (Т-клеток) использовали в 48-часовом анализе. В данном эксперименте динамику отслеживали с использованием соотношения 1 к 1 целевых клеток (клеток EJM) к эффекторным клеткам (Т-клеткам). Ожидали, что с течением времени соотношение 1 к 1 будет приводить к цитоллизу целевых клеток. Эксперимент проводили в присутствии 15 мг/мл HSA. В качестве отрицательного контроля использовали нацеленный на GFP триспецифический белок. Жизнеспособность целевых клеток измеряли на 1-, 2-, 3- и 4-е сутки после инкубации целевых клеток и эффекторных клеток в соотношении 1:1 в присутствии иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 и 15 мг/мл HSA или нацеленного на GFP триспецифического белка и 15 мг/мл HSA. Хотя на 1-е сутки и не наблюдали цитоллиза целевых клеток цитоллиз наблюдали во все остальные моменты времени в присутствии триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка, причем степень цитоллиза со временем увеличивалась (фиг. 10). Цитоллиз не наблюдали в случае нацеленного на GFP триспецифического белка. Значения EC_{50} , рассчитанные для цитоллиза клеток на каждые сутки, представлены в таблице 7 (n/d обозначает недостаточный цитоллиз для определения значения EC_{50}). Из результатов этого исследования делали вывод, что иллюстративный триспецифический к ВСМА белок 02B05 был способен запускать цитоллиз Т-клетками с меньшим количеством эффекторных клеток, но для достижения более полного цитоллиза требовалось больше времени.

Таблица 7

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

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

Пример 11. Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка направлять человеческие Т-клетки на цитоллиз экспрессирующих ВСМА клеток.

Иллюстративный триспецифический к ВСМА белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности направлять Т-клетки, полученные от четырех различных анонимных доноров-людей, на цитоллиз четырех различных клеток, экспрессирующих ВСМА, в присутствии 15 мг/мл человеческого сывороточного альбумина (HSA) с помощью стандартного анализа TDCC, который описан в примере 1. Линиями экспрессирующих ВСМА клеток были EJM, NCI-H929, OPM2 и RPMI8226. В качестве отрицательных контролей в анализах TDCC также тестировали две клеточные линии, у которых отсутствовала экспрессия ВСМА, т.е. линии OVCAR8 и NCI-H510A. В качестве отрицательного контроля также использовали контрольный нацеленный на GFP триспецифический белок. С увеличением количеств триспецифического к ВСМА белка жизнеспособность клеток снижалась при использовании четырех линий клеток, экспрессирующих ВСМА, и всех четырех доноров Т-клеток, но не при использовании триспецифического белка GFP (фиг. 11, 12, 13 и 14). Значения EC_{50} по цитоллизу клеток приведены в

табл. 8. Иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 не запускал цитотоксичность клеточных линий, в которых отсутствовала экспрессия ВСМА (фиг. 15 и 16). Поэтому делали заключение, что иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок 02B05 был способен направлять Т-клетки от нескольких доноров на цитотоксичность спектра линий клеток, экспрессирующих ВСМА.

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

	EC ₅₀ (нМ)			
	H929	OPM2	RPMI8226	EJM
Донор 02	169	250	275	151
Донор 35	113	199	371	121
Донор 81	124	265	211	143
Донор 86	239	416	543	191

Пример 12. Способность иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка направлять Т-клетки яванского макака на цитотоксичность экспрессирующих ВСМА клеток.

Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении способности направлять Т-клетки, полученные от яванских макаков, на цитотоксичность экспрессирующих ВСМА клеток в присутствии 15 мг/мл человеческого сывороточного альбумина (HSA). Условия эксперимента были такими же, как описано в примере 1, за исключением того, что в качестве источника Т-клеток использовали мононуклеары периферической крови (PMBC), полученные от яванских макаков. Тестировали две линии экспрессирующих ВСМА клеток, RPMI8226 и NCI-H929. Как можно видеть на фиг. 17 и 18, триспецифический к ВСМА белок был способен направлять Т-клетки, присутствующие среди PMBC яванского макака, на цитотоксичность двух линий клеток, экспрессирующих ВСМА. Значения EC_{50} по цитотоксичности клеток перечислены в табл. 9. Триспецифический к GFP белок не влиял на жизнеспособность экспрессирующих ВСМА клеток. Таким образом, триспецифический к ВСМА белок, который может связывать CD3ε яванского макака (как показано в примере 5), может направлять Т-клетки яванского макака на цитотоксичность клеток, экспрессирующих человеческий ВСМА.

Таблица 9
Значения EC_{50} триспецифического к ВСМА белка, полученные по результатам анализов TDCC с двумя клеточными линиями и двумя донорами PMBC яванского макака в присутствии 15 мг/мл HSA

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

Пример 13. Иллюстративный триспецифический к ВСМА антигенсвязывающий белок и опосредуемая целевыми опухолевыми клетками индукция активации Т-клеток.

Иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок (02B05) (SEQ ID NO: 520) тестировали в отношении его способности активировать Т-клетки в присутствии экспрессирующих ВСМА клеток. Линиями экспрессирующих ВСМА клеток были EJM, OPM2 и RPMI8226. В качестве отрицательных контролей также включали две линии клеток OVCAR8 и NCI-H510A, у которых отсутствует экспрессия ВСМА. Т-клетки получали от четырех различных анонимных человеческих доноров. Анализы проводили с использованием условий стандартного анализа TDCC, которые описаны в примере 1, за исключением того, что анализ был адаптирован к 96-луночному формату и анализ проводили в присутствии 15 мг/мл HSA. Спустя 48 ч анализа активацию Т-клеток оценивали с использованием проточной цитометрии для измерения экспрессии биомаркеров CD25 и CD69 активации Т-клеток на поверхности Т-клеток. С увеличением концентраций иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 наблюдали повышенную экспрессию CD69 и CD25 на Т-клетках при совместном культивировании с клетками, экспрессирующими ВСМА (как можно видеть на фиг. 19-24). Таким образом, наблюдаемая повышенная экспрессия зависела от взаимодействия последовательности связывания ВСМА в иллюстративном триспецифическом к ВСМА антигенсвязывающем белке 02B05 с ВСМА, тогда как наблюдали незначительную активацию или вообще не наблюдали активации с контрольным триспецифическим к GFP белком (как можно видеть на фиг. 19-24) или с целевыми клетками без экспрессии ВСМА (как можно видеть на фиг. 25-28). Таким образом, иллюстративный триспецифический к ВСМА

антигенсвязывающий белок 02B05 активировал Т-клетки в совместных культурах, содержащих клетки, экспрессирующие ВСМА. Этот вывод подкреплялся дополнительными данными. Например, экспрессию цитокина, TNF α , измеряли в среде, собранной из совместной культуры Т-клеток и целевых клеток, экспрессирующих ВСМА, обработанных увеличивающимися концентрациями иллюстративного триспецифического к ВСМА антигенсвязывающего белка 02B05 или триспецифического к GFP белка, представляющего собой отрицательный контроль. Совместные культуры получали с использованием условий стандартного анализа TDCC (которые описаны в примере 1) с добавлением 15 мг/мл HSA. Уровень TNF α измеряли с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Meso Scale Discovery). Устойчивую индукцию экспрессии TNF α наблюдали при использовании иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка 02B05, но не при использовании триспецифического к GFP белка (фиг. 29). Этот результат также подтверждал, что иллюстративный нацеленный на ВСМА триспецифический белок 02B05 активировал Т-клетки в совместных культурах, содержащих клетки, экспрессирующие ВСМА.

Пример 14. Фармакокинетика иллюстративного нацеленного на ВСМА триспецифического белка по настоящему раскрытию.

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

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

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

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

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

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

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

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

043237

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

043237

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

043237

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

043237

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

043237

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

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

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательности VHH
346	BH2T	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
347	01A01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTDIFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
348	02E09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
349	01B03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS

350	01B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNDFSIKSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVKW GQGTQVTVSS
351	02H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNQFSIKSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS
352	01A02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAIINGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHW GQGTQVTVSS
353	01A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
354	01B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFQTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS
355	01G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFETLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVLW GQGTQVTVSS
356	02C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
357	02G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAV GQGTQVTVSS
358	01C08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHW GQGTQVTVSS
359	02B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGRSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVMW GQGTQVTVSS
360	02E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGPOSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
361	01D03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVRW GQGTQVTVSS
362	01D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS

363	01H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
364	02B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GQGTQVTVSS
365	01A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRKVYW GQGTQVTVSS
366	01B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIYHPRNVYW GQGTQVTVSS
367	01F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYW GQGTQVTVSS
368	02F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYW GQGTQVTVSS
369	02H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
370	02A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPREVVW GQGTQVTVSS
371	01D05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
372	01E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYW GQGTQVTVSS
373	01F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSHSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
374	02C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
375	02F11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQW GQGTQVTVSS

376	01E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSLSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GQGTQVTVSS
377	01A03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISSPGGWYR QAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAKN SIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWYWG GQGTQVTVSS
378	02A11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNHFISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWYWG GQGTQVTVSS
379	01D07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFASPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWYWG GQGTQVTVSS
380	01D10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFASPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVVWYWG GQGTQVTVSS
381	01A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
382	02F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
383	02B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISSPYGWYR QAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAKN SIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
384	01E04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
385	02A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
386	02C03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIASIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
387	01E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS
388	01H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG GQGTQVTVSS

389	02G05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGNSSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
390	01C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
391	01D02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
392	02D09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNVVVISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPNNVYW GQGTQVTVSS
393	02C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIISISPMGWYR QAPGKQRELVAIIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKN SIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
394	02G02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
395	01B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
396	01G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIQSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
397	01H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTSDFSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFETLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
398	01F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFQTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
399	01H08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
400	02F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
401	01C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAK NSIYLMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS

402	02F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
403	02B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
404	01F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
405	02B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPLNVYW GQGTQVTVSS
406	01H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCVASTNIFSTSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
407	02E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTFYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
408	01E08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVCW GQGTQVTVSS
409	02A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPSNVYW GKGTQVTVSS
410	02A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPGNVYW GQGTQVTVSS
411	02E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGISTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
412	02H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
413	02G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSGSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
414	01B09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIFISPMGWYR QAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNKN SIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW QGTQVTVSS

415	02F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPKNVYW GQGTQVTVSS
416	02F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
417	02H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
418	01G10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGLSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAYHPRNVYW GQGTQVTVSS
419	02D11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
420	01B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
421	01G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAW GQGTQVTVSS
422	01H10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
423	01C04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQVTVSS
424	01D04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGVSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQW GQGTQVTVSS
425	01E07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGQSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQW GQGTQVTVSS
426	02B11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSW GQGTQVTVSS

427	01F10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIFISIPMGWYR QAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNKN SIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG GGTQVTVSS
428	02G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIDSISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GGTQVTVSS
429	02G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIDSISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTW GGTQVTVSS
430	02H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIRISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVW GGTQVTVSS
431	01B02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNITISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIISGFSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDYHPRNVYW GGTQVTVSS
432	02H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNITISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GGTQVTVSS
433	01F08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNITVSPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGPFSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYW GGTQVTVSS
434	01H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIGSISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGQSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPQNVYW GGTQVTVSS
435	01E10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIESISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRRVYW GGTQVTVSS
436	01G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIVSIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRRVYW GGTQVTVSS
437	01G04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIDSISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRMVYW GGTQVTVSS
438	01A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIFMISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNKN NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GGTQVTVSS
439	01F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASNIFRISIPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNKN

		NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQTVSS
440	01B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFISIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGEYHPRNVYW GQGTQTVSS
441	01C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFISIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGDSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYW GQGTQTVSS
442	01B08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQTVSS
443	01C02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGNSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQTVSS
444	01C10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGYYHPRNVYW GQGTQTVSS
445	01F09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGHSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQTVSS
446	02D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQTVSS
447	01A06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIRPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQTVSS
448	01C07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPRNVYW GQGTQTVSS
449	01G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTYYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQTVSS
450	01F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFSTWYADSVKGRFTISRDNK KNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVY WGQGTQTVSS
451	02B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSIPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFDTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYW GQGTQTVSS
452	02G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFINPMGWY RQAPGKQRELVAAIHGFDTLYADSVKGRFTISRDNK

		NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSW GQGTQVTVSS
453	01A09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGRSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPRNVYW GQGTQVTVSS
454	01H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
455	02F06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYW GQGTQVTVSS
456	02G07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWY RQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRDVYW GQGTQVTVSS
457	01F07-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPYGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
458	01F01-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPGGWY RQAPGKQRELVAIIHGFSTIYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
459	02G02-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPYGWYR QAPGKQRELVAIIHGASTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
460	02G02-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPGWYR QAPGKQRELVAIIHGASTLYADSVKGRFTISRDNK NSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYW GQGTQVTVSS
461	F1	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAAS
462	F1	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCVAS
463	F2	WYRQAPGKQRELVA
464	F3	GRFTISRDNKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK
465	F3	GRFTISRDNKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNE
466	F4	WGQGTQVTVSS
467.	F4	WGKGTQVTVSS
468.	Человеческий BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSNTPLTC QRYCNASVTNSVKGNTAILWTCLGLSLIISLAVFLM FLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRGDE IILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAME EGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
469.	Мышиный BCMA	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCD PSVTSSVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFTISFLLRKM NPEALKDEPQSPGQLDGSALDKADTELTRIRAGDDR IFPRSLEYTVEECTCEDCVKSKPKGSDHFFPLPAMEE GATILVTTKTGDYGGSSVPALQSVMGMEKPTHTR
470.	BCMA яванского макака	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCCKPCQLRCSSTPLTCQ RYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISLAVFLTF LLRKMSSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGDE IVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNKPKVSDHCFPLPAME EGATILVTTKTNDYCNLSAALS SVTEIEKSISAR
471.	6×His метка	His-His-His-His-His-His

SEQ ID NO	Название конструкции	Последовательность
472.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GS)n
473.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGS)n
474.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGS)n
475.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGSG)n
476.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGG)n
477.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGG)n
478.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGG)n
479.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGG)n
480.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGG)4
481.	Иллюстративная линкерная последовательность	(GGGG)3
482.	Иллюстративная линкерная последовательность	LPETG
483.	Иллюстративная последовательность TnTAC BH2T	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIKSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTFKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

484.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTDIFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGGSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQT VVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
485.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGGSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQT VVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

486.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
487.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVKWWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

488.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAAASTNQFSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
489.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVA AINGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVHWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

490.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
491.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFQTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

492.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVLWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWV RQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
493.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSESPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWV RQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

494.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
495.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGGSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

496.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGRSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVMWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
497.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGPSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

498.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVRWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
499.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

500.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGQSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
501.	Иллюстративная последовательность TrTAC 02B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGHSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

502.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRKVYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
503.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

504.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSESPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
505.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSVSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

506.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSVSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
507.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPREVVYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

508.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
509.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

510.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSHSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
511.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

512.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVQWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
513.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSLSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

514.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISSPGG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
515.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNHFSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRVVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

516.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSASPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVNWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
517.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSASPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

518.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
519.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

520.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSI SPYG WYRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGLTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPS LTVSPGGTVTLT CASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
521.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIA SISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGLTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPS LTVSPGGTVTLT CASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

522.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIAISIPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
523.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIAISIPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

524.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHG DSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWWQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
525.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIMSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWWQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

526.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
527.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGHSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

528.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
529.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02D09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNVVISPM GWYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFT ISRDNKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWG DYHPNNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSS QGTLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGSGTQVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

530.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIISIPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSRLRSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
531.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFISITPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSRLRSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

532.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFETLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
533.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIQSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFETLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

534.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTSDFSI SPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFETLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
535.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFQTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

536.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01H08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIMSISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTLCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
537.	Иллюстративная последовательность TrTAC 02F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTLCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

538.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFKTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
539.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

540.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVTVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
541.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVTVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

542.	Иллюстративная последовательность TrTAC 02B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPLNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
543.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCVASTNIFSTSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

544.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFTFYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
545.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVCWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

546.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPSNVYWGKGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQT VVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
547.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPGNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQT VVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

548.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGISTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEQLVES GGGLVQPGNSRLRSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
549.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEQLVES GGGLVQPGNSRLRSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

550.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSGSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
551.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFISISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

552.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPKNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
553.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

554.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVTVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
555.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGLSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSGTQVTVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

556.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02D11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
557.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

558.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
559.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

560.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
561.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01D04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGVSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVQWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

562.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01E07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGQSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVQWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
563.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

564.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASSNIFISIPMG WYRQAPGKQRELVAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSRD LYADSVKGRFTISRDNKTLLYLMNSLRPEDT VYYCTIGGSLVSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKD RFTISRDDSKNTAYLMNMLKTEDTAVYYCVRH ANFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
565.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISIPMG WYRQAPGKQRELVAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDLYADSVKGRFTISRDN AKTLLYLMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPG QAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

566.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVTWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
567.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIRSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVVWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

568.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVA AISGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
569.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

570.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNITSVSPM GWYRQAPGKQRELVAIIHGPTSTLYADSVKGRFTI SRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGD YHPTNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
571.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIGSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGQSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPQNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

572.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01E10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRRVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
573.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIVSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRRVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

574.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIDSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRMVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISR NAKTTLYLQMNLSRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
575.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFMISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGDSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

576.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFRISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHG DSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLT CASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLGGAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
577.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFRISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHG DSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIY LQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGEY HPRNVYWGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLT CASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLGGAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

578.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIKSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHG DSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
579.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01B08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGSSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

580.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01C02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIESISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
581.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01C10	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGYY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

582.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGHTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
583.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

584.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01A06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIRPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTVYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
585.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01C07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIYPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTYYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

586.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNISPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFSTYYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
587.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHGFSTWYADSVKGRFTI SRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGR YHPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDN NAKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

588.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFDLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVWVRA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
589.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFISINPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGFDLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRNVSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVWVRA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

590.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01A09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAIIHGRSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTLCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
591.	Иллюстративная последовательность TrTAC 01H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAIIHGTSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTLCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

592.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02F06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRY HPRNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTLCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLGKKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
593.	Иллюстративная последовательность TriTAC 02G07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASNIFSIPTMG WYRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPRDVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTLCASSTGAVTSGNYPNWVQKQP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLGKKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

594.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F07- M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPYG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH
595.	Иллюстративная последовательность TriTAC 01F01- M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPGG WYRQAPGKQRELVAIIHGFSTIYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH

596.	Иллюстративная последовательность TrTAC 02G02-M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPYG WYRQAPGKQRELVAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGKLTVL HHHHHH
597.	Иллюстративная последовательность TrTAC 02G02-M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSITPGG WYRQAPGKQRELVAIHGASTLYADSVKGRFTIS RDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDY HPGNVYWGGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNLSRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKP GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGKLTVL HHHHHH
598	253BH10 (антитело ламы к ВСМА)	QVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASTNIFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIHFSTLYADSVKGRFTIS RDNAKNTIYLMNSLKPEDTAVYYCNKVPWGD YHPRNVYWGGTQVTVSS
599	253BH10 CDR1	TNIFSISPMG
600	253BH10 CDR2	AIHFSTLYADSVK
601	253BH10 CDR3	VPWGDYHPRNVY

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий фактор созревания В-клеток (ВСМА) триспецифический белок, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 520, причем связывающий ВСМА триспецифический белок содержит

(а) первый домен (А), содержащий одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv), который специфически связывается с человеческим CD3;

(б) второй домен (В), содержащий домен VHH, который специфически связывается с сывороточным белком альбумином; и

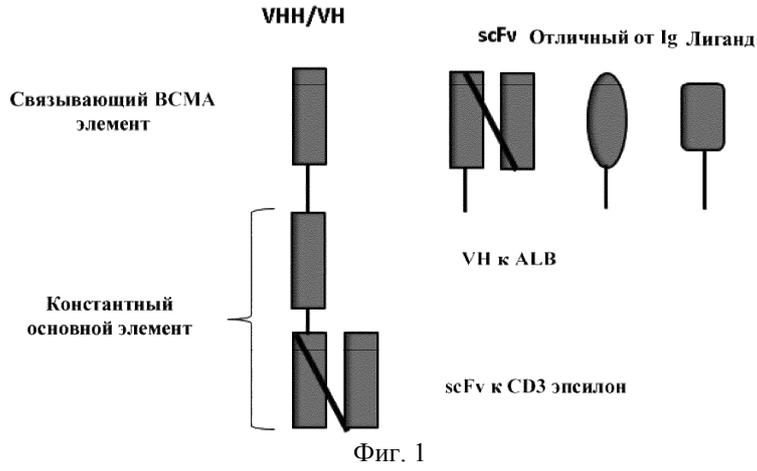
(с) третий домен (С), содержащий домен VHH, который специфически связывается с ВСМА.

2. Применение связывающего фактора созревания В-клеток (ВСМА) триспецифического белка по п.1 при производстве лекарственного препарата для лечения рака.

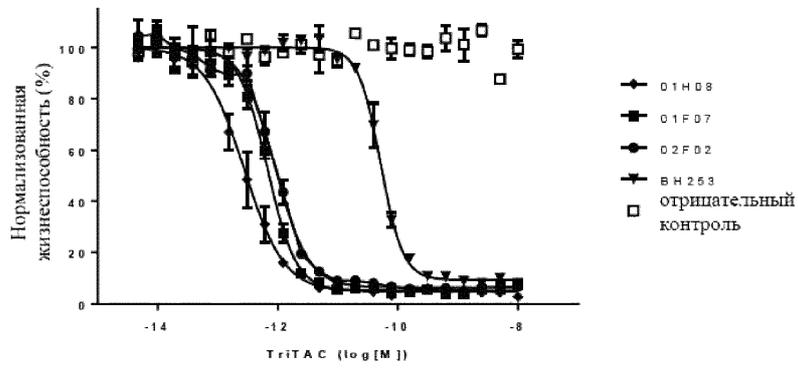
3. Применение по п.2, причем рак включает первичный рак или его метастазы.

4. Применение по п.2 или 3, причем рак включает рак, имеющий В-клеточное происхождение.

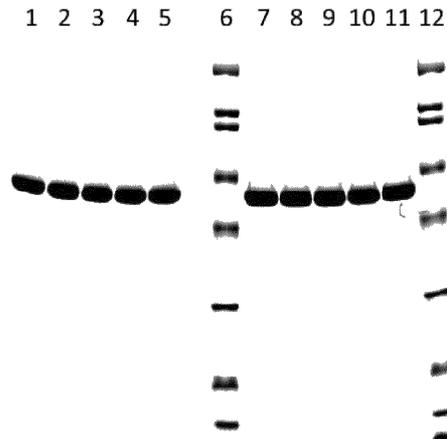
5. Применение по п.4, причем рак, имеющий В-клеточное происхождение, включает множественную миелому, лейкоз, лимфому или метастазы любого из них.



Перенаправленный цитотоксический лизис клеток ЕМ с помощью очищенных человеческих Т-клеток



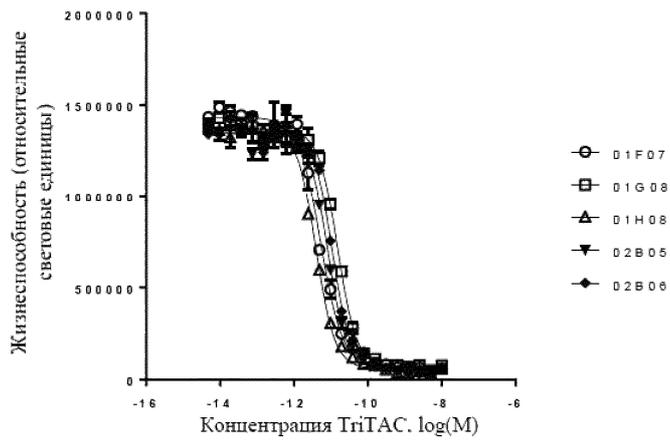
SDS-PAGE ОЧИЩЕННЫХ НАЦЕЛЕННЫХ НА ВСМА ТРИСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ



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

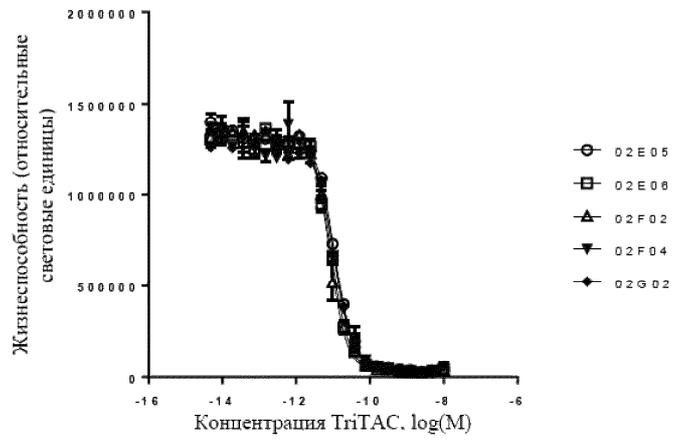
Фиг. 3

Анализ TDCC Jeko-1



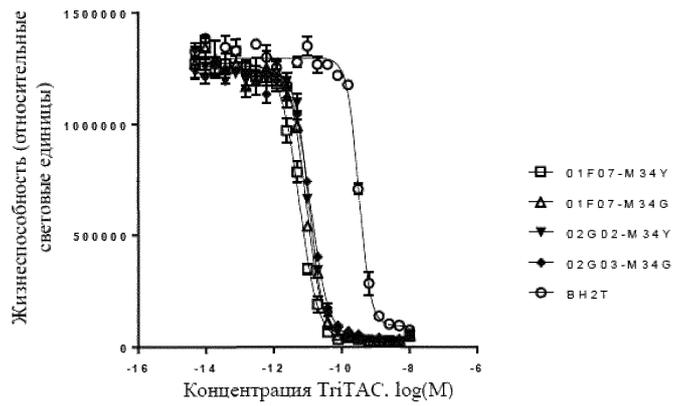
Фиг. 4А

Анализ TDCC Jeko-1



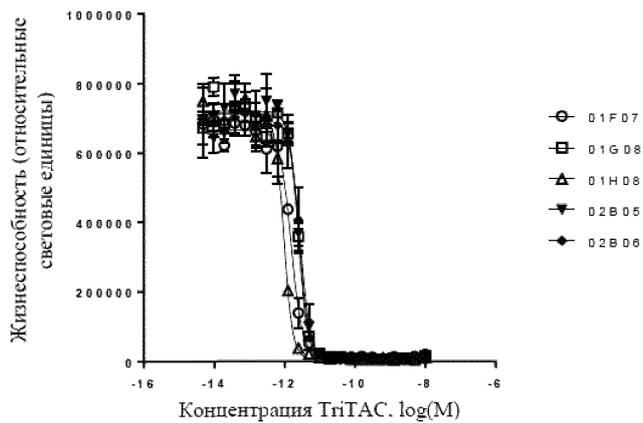
Фиг. 4В

Анализ TDCC Jeko-1



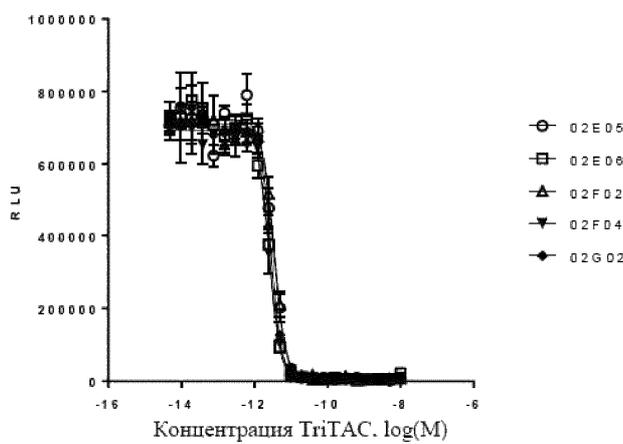
Фиг. 4С

Анализ TDCC MOLP8



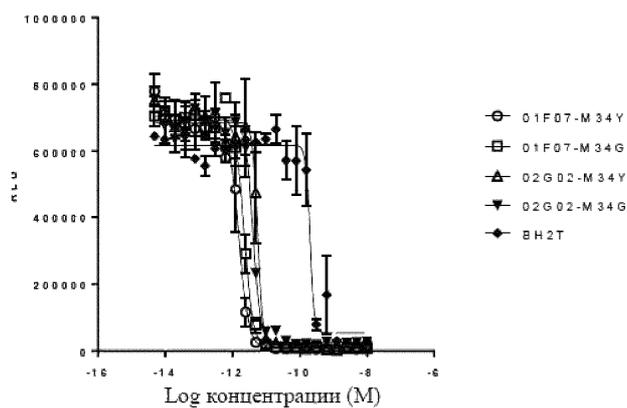
Фиг. 4D

Анализ TDCC MOLP8



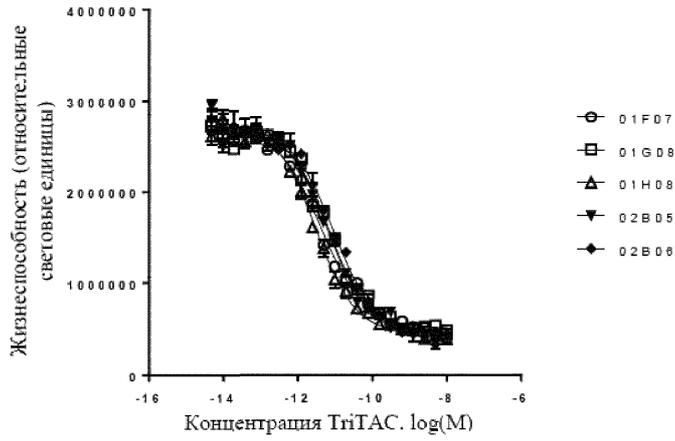
Фиг. 4E

Анализ TDCC MOLP8



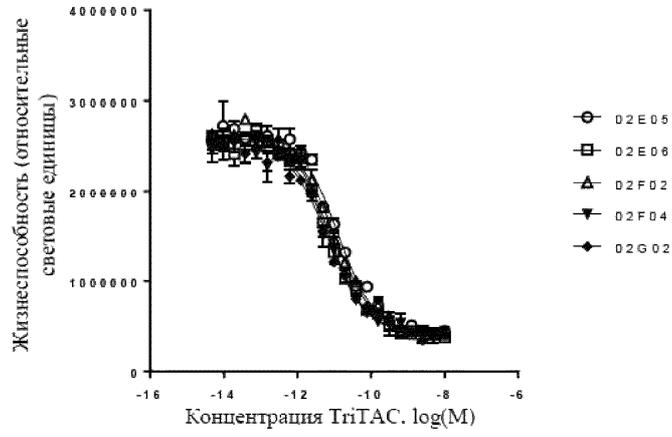
Фиг. 4F

Анализ TDCC OPM2



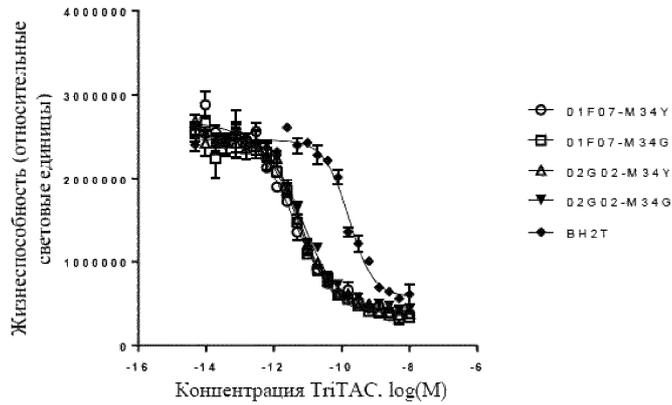
Фиг. 4G

Анализ TDCC OPM2

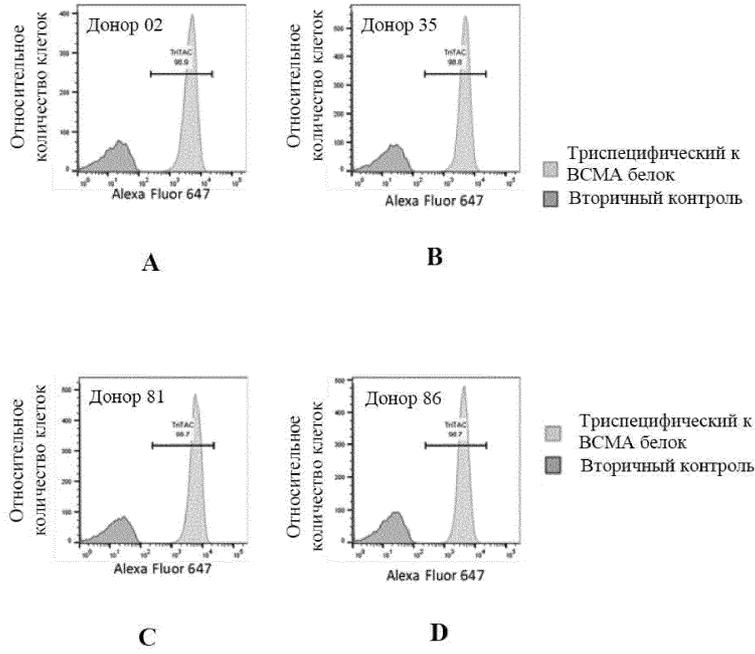


Фиг. 4H

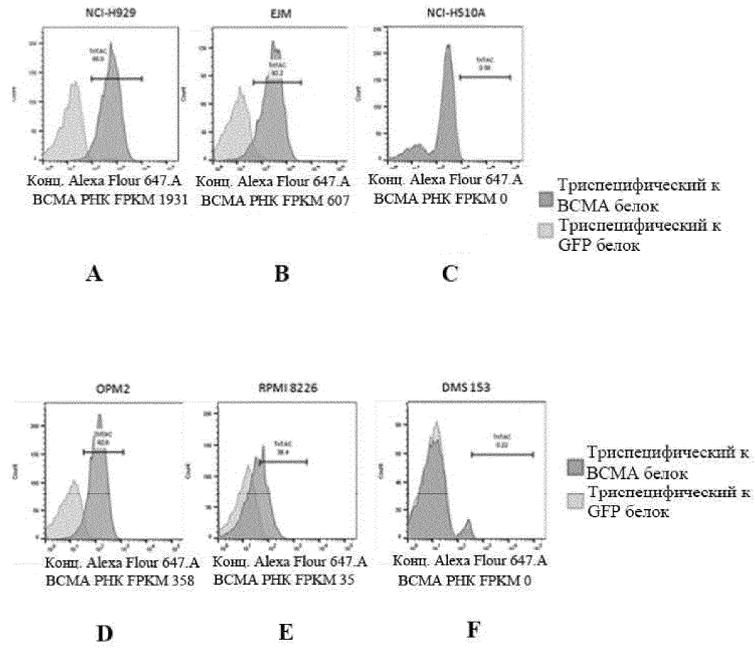
Анализ TDCC OPM2



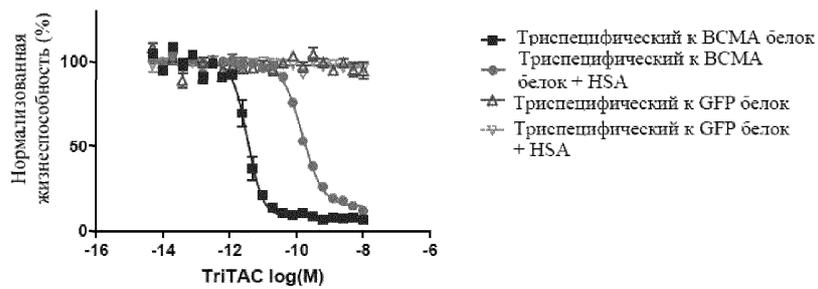
Фиг. 4I



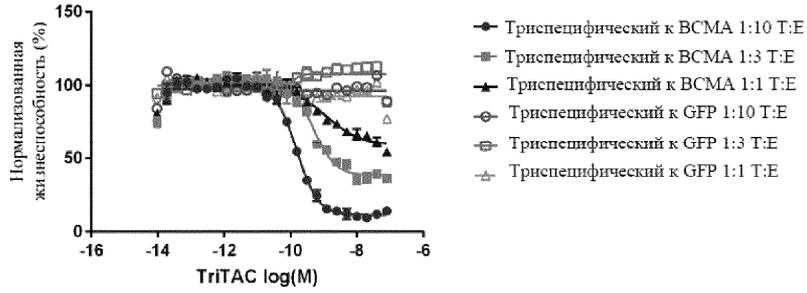
Фиг. 5



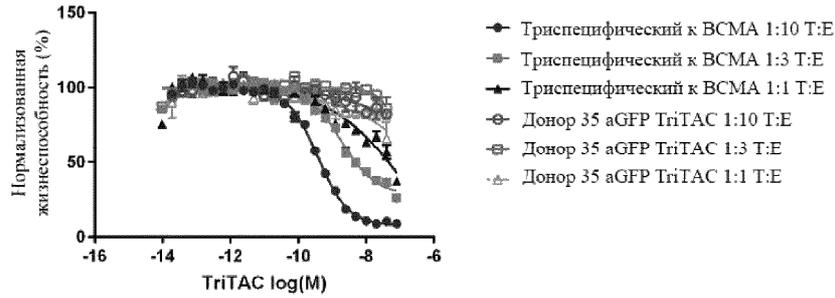
Фиг. 6



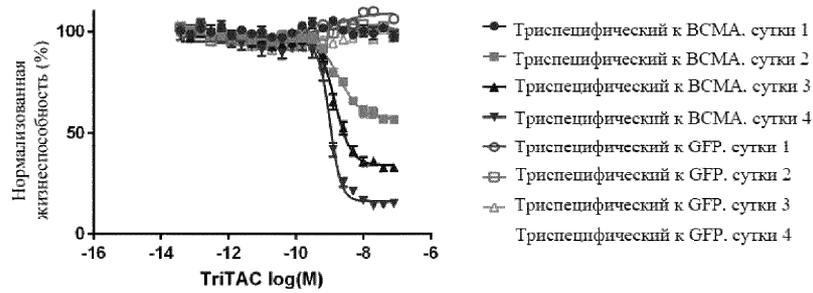
Фиг. 7



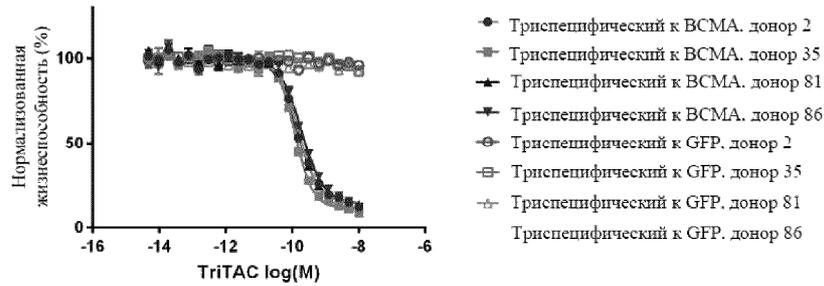
Фиг. 8



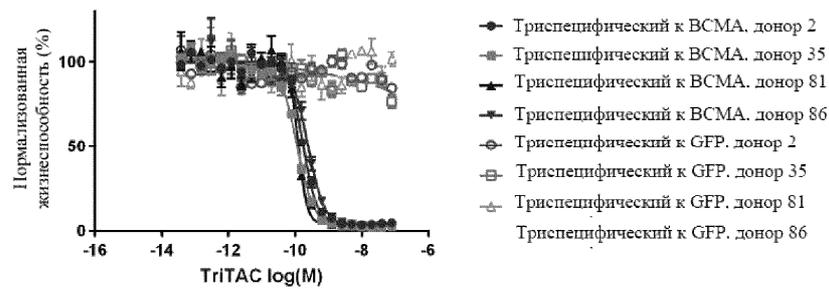
Фиг. 9



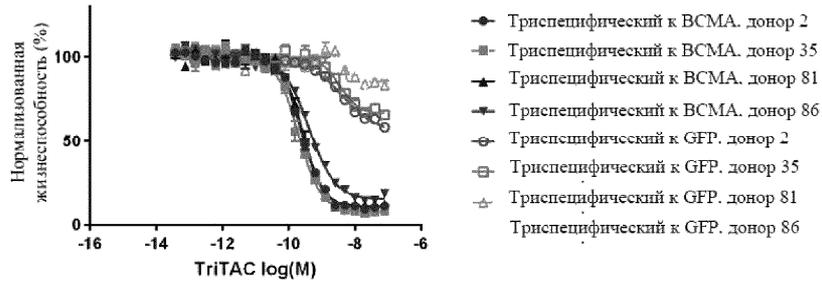
Фиг. 10



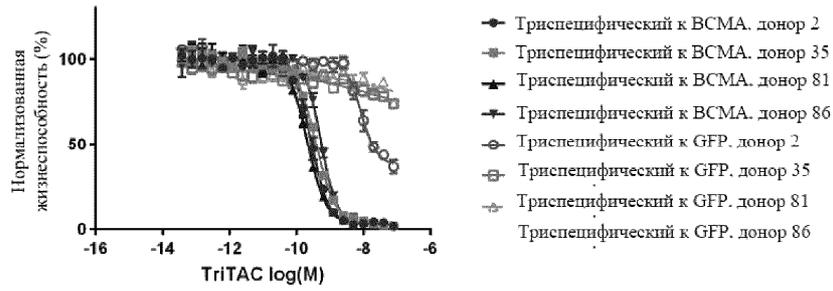
Фиг. 11



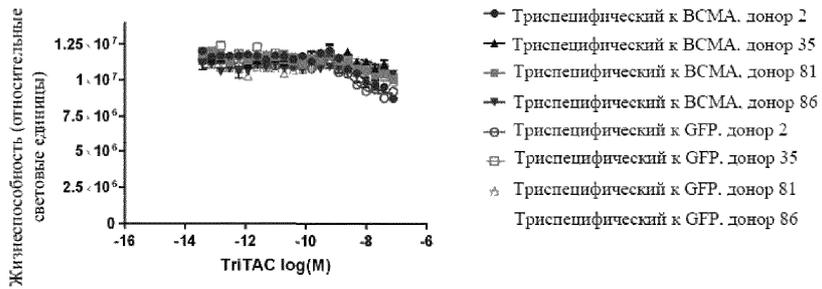
Фиг. 12



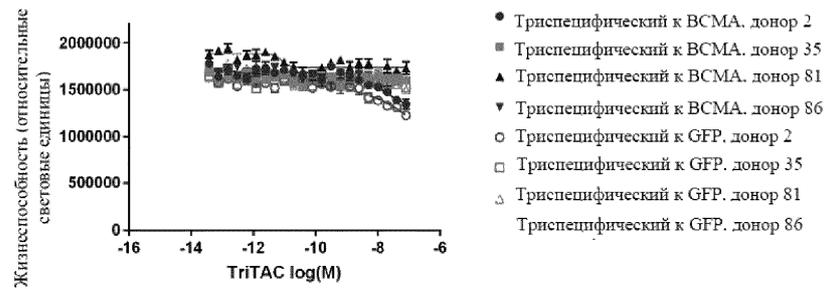
Фиг. 13



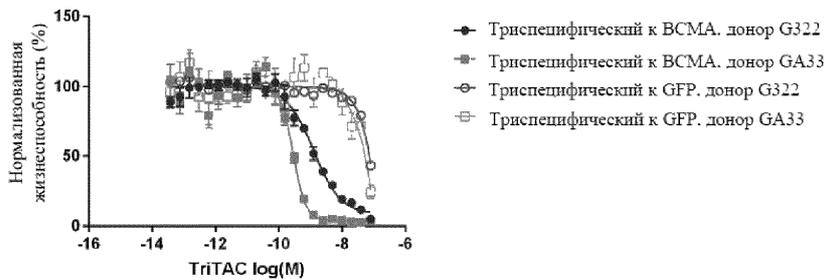
Фиг. 14



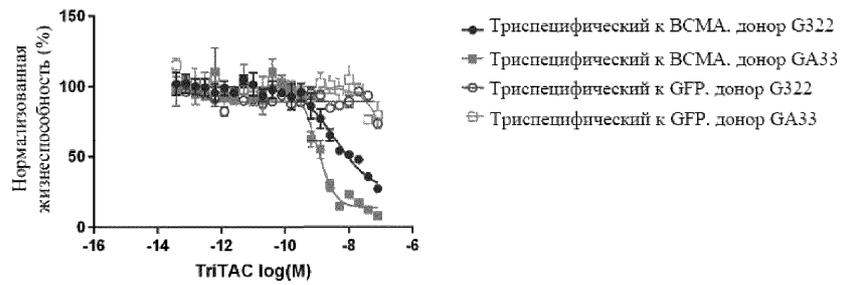
Фиг. 15



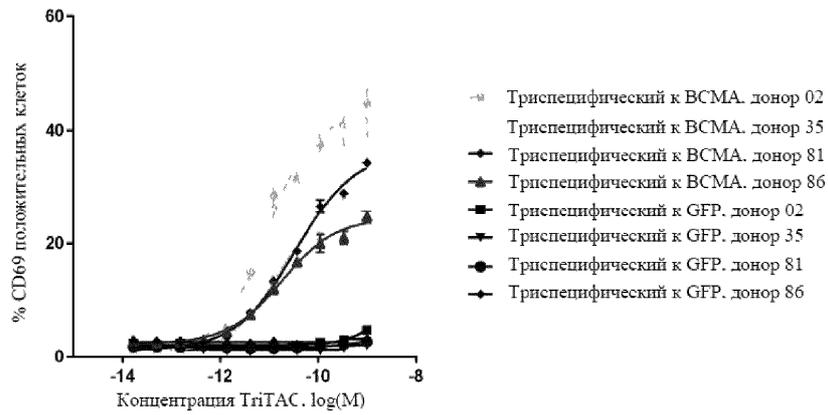
Фиг. 16



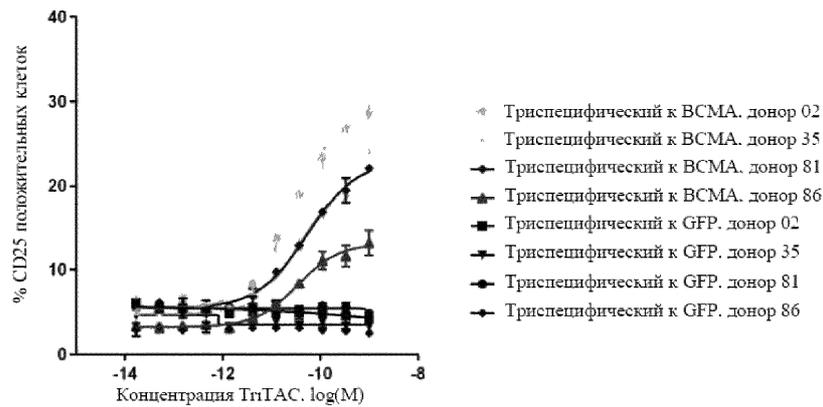
Фиг. 17



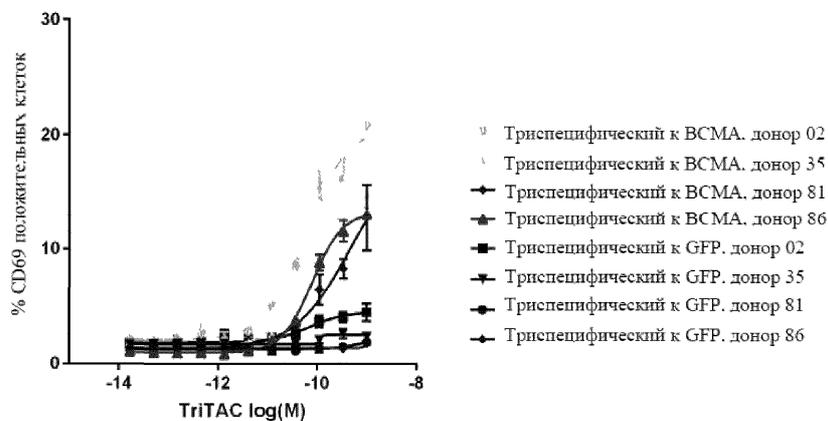
Фиг. 18



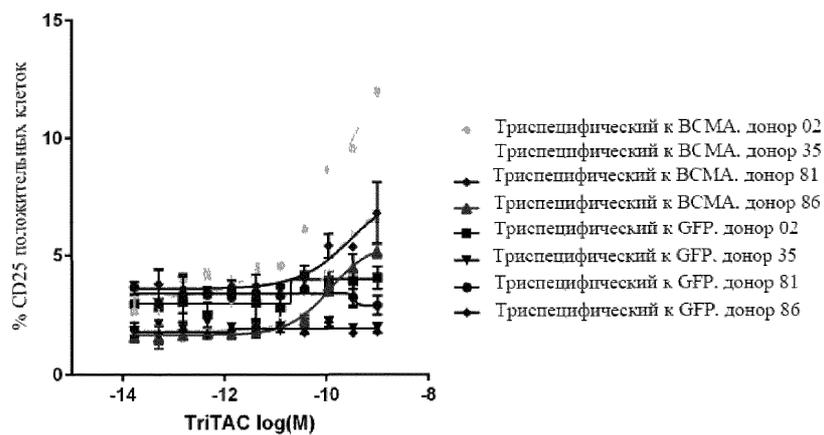
Фиг. 19



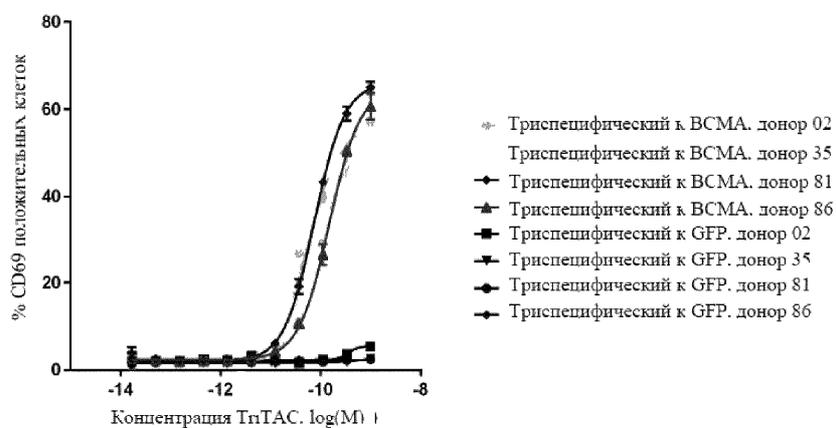
Фиг. 20



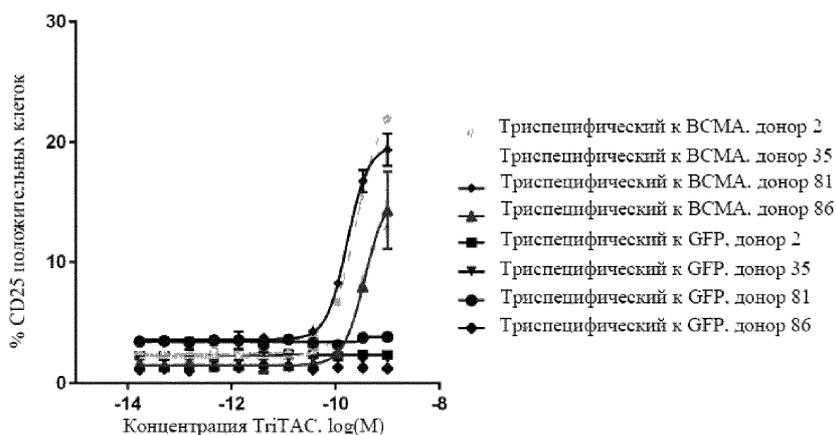
Фиг. 21



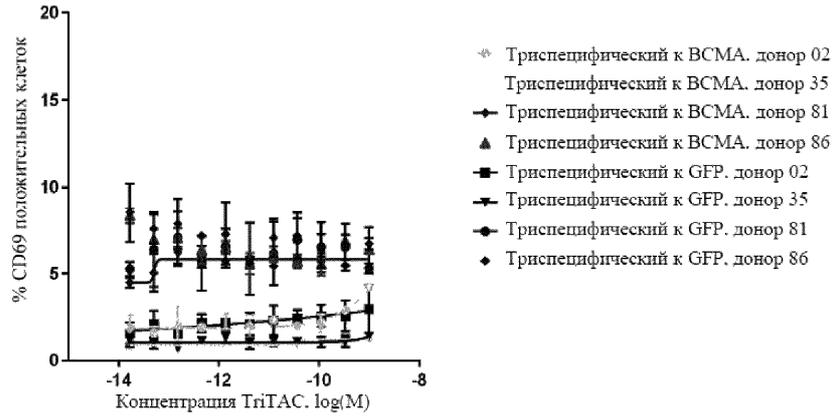
Фиг. 22



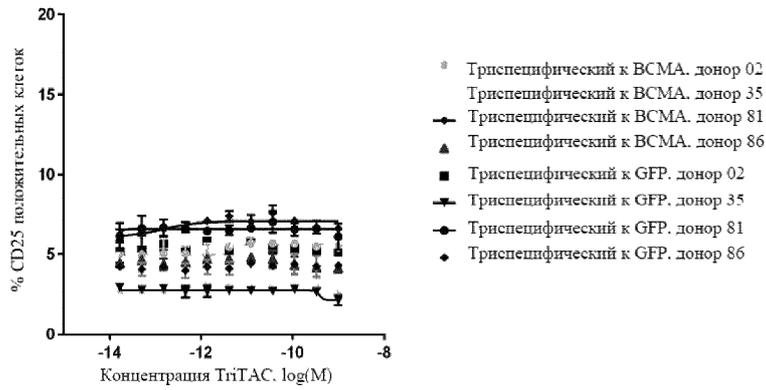
Фиг. 23



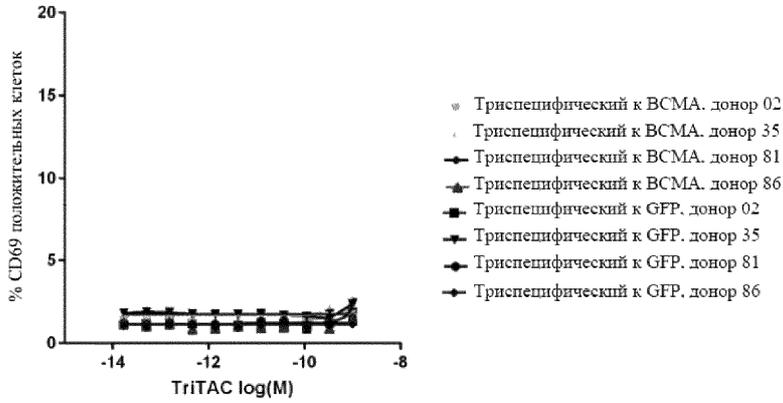
Фиг. 24



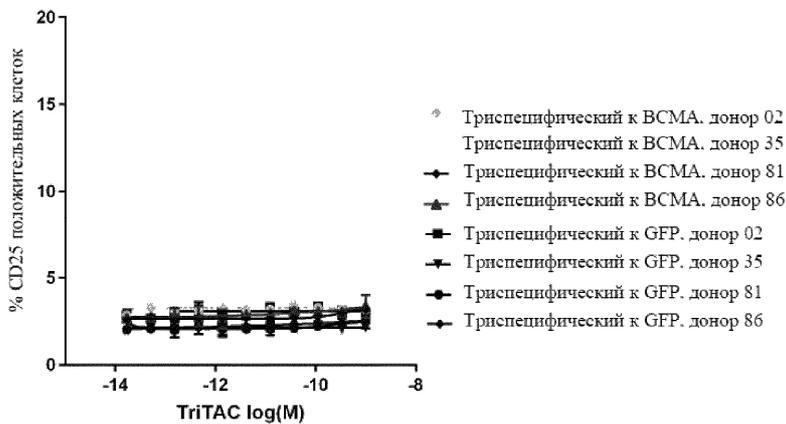
Фиг. 25



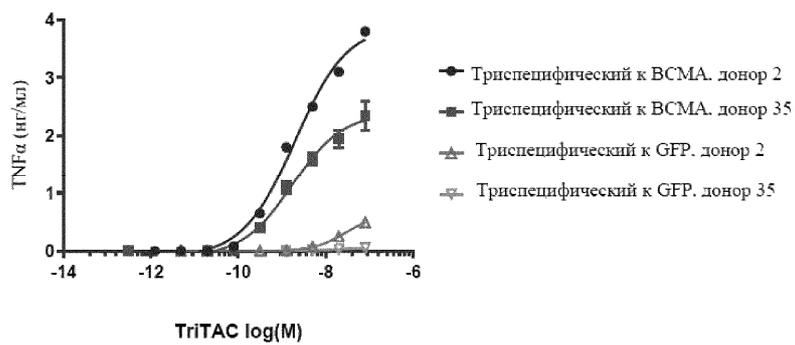
Фиг. 26



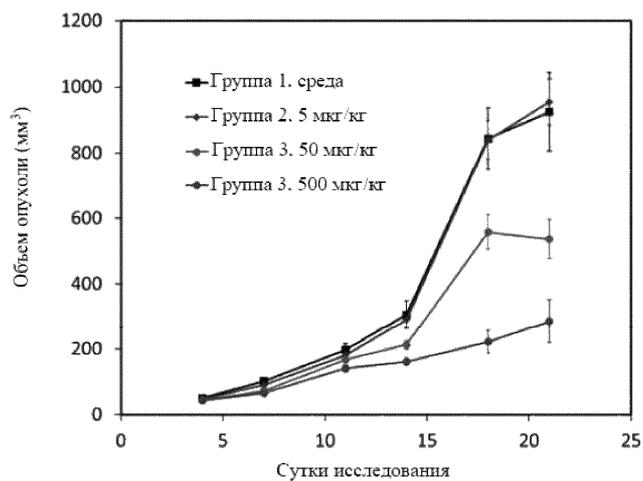
Фиг. 27



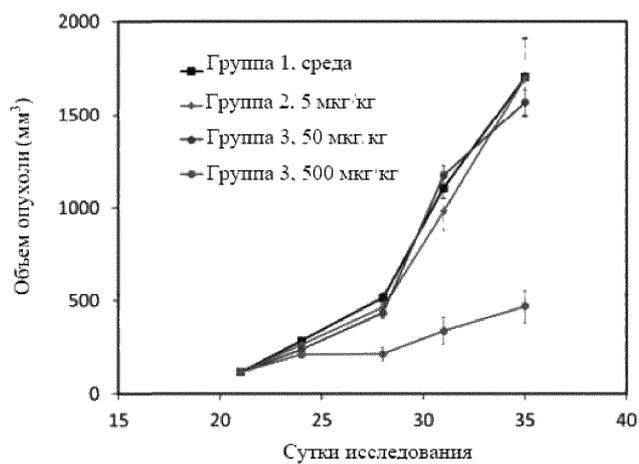
Фиг. 28



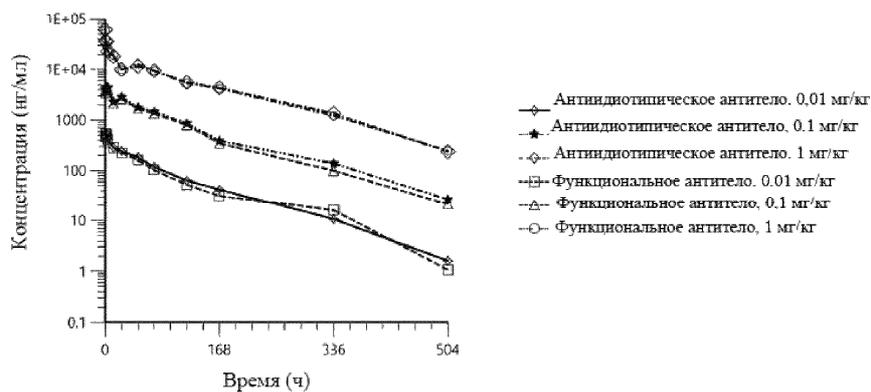
Фиг. 29



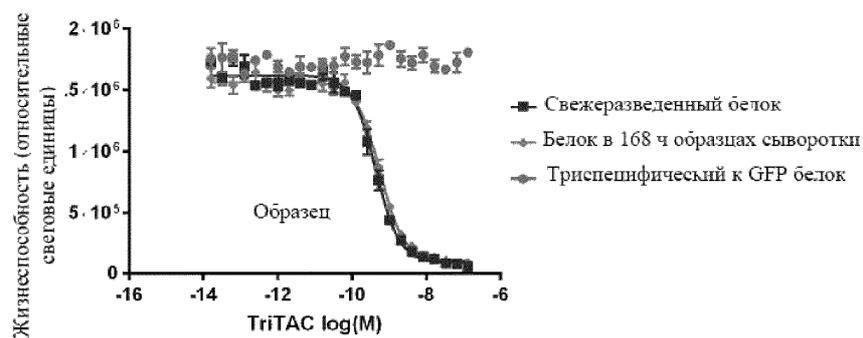
Фиг. 30

Средний объем опухоли \pm SEM

Фиг. 31



Фиг. 32



Образец	EC50 (M)
Свежеразведенный белок	4.4E-10
Белок из 168 ч образцов	5.8E-10

Фиг. 33

