



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.26(51) Int. Cl. A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.11.08(54) АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЙ ДОМЕН С ПОНИЖЕННОЙ СКОРОСТЬЮ
РАСЩЕПЛЕНИЯ

(31) 63/110,840

(72) Изобретатель:

(32) 2020.11.06

Брози Йоханнес, Мюнц Маркус (DE),
Дайкстра Эндрю (US)

(33) US

(86) PCT/EP2021/080880

(74) Представитель:

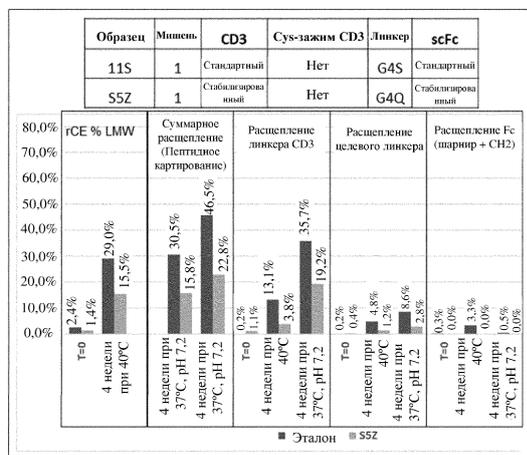
(87) WO 2022/096704 2022.05.12

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US); ЭМДЖЕН
РИСЕРЧ (МЮНИК) ГМБХ (DE)

(57) Настоящее изобретение относится к полипептиду или полипептидной конструкции, содержащим первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит вариабельные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из S(G4X)_n или (G4X)_n, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Настоящее изобретение также относится к способу улучшения стабильности полипептида или полипептидной конструкции. Более того, настоящее изобретение относится к полинуклеотиду, кодирующему полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению, вектору, содержащему указанный полинуклеотид, и клетке-хозяину, трансформированной или трансфицированной указанным полинуклеотидом или указанным вектором. Более того, в настоящем изобретении также предусмотрены способ получения указанных полипептида или полипептидной конструкции и фармацевтическая композиция, содержащая указанные полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению. Кроме того, настоящее изобретение относится к вариантам применения в медицине указанных полипептида или полипептидной конструкции и наборам, содержащим указанные полипептид или полипептидную конструкцию.



ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577868EA/019

АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЙ ДОМЕН С ПОНИЖЕННОЙ СКОРОСТЬЮ РАСЩЕПЛЕНИЯ

[1] Настоящее изобретение относится к полипептиду или полипептидной конструкции, содержащим первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из S(G4X)_n или (G4X)_n, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Настоящее изобретение также относится к способу улучшения стабильности полипептида или полипептидной конструкции. Более того, настоящее изобретение относится к полинуклеотиду, кодирующему полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению, вектору, содержащему указанный полинуклеотид, и клетке-хозяину, трансформированной или трансфицированной указанным полинуклеотидом или указанным вектором. Более того, в настоящем изобретении также предусмотрены способ получения указанных полипептида или полипептидной конструкции и фармацевтическая композиция, содержащая указанные полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению. Кроме того, настоящее изобретение относится к вариантам применения в медицине указанных полипептида или полипептидной конструкции и наборам, содержащим указанные полипептид или полипептидную конструкцию.

[2] Широко наблюдаемой проблемой является расщепление, также известное как фрагментация, составленных очищенных биомолекул, например, антител, антител-активаторов, привлекающих T-клетки и т. д., во время хранения жидкости. В зависимости от скорости, с которой происходит расщепление, жидкий состав может оказаться непригодным без уступок в отношении стабильности и, следовательно, композиции на основе биомолекулы. Такие уступки не всегда являются опцией, в частности, в высоко регулируемых средах, таких как, например, фармацевтическая промышленность, где крайне важно обеспечение функциональных, однородных и стабильных лекарственных препаратов. Поскольку биомолекулы характеризуются разнообразными формами, структурами и функциями, существует постоянная потребность в улучшении их стабильности путем уменьшения скорости расщепления, т. е. скорости, с которой происходит расщепление. Одним из способов понижения расщепления является, например, лиофилизация биомолекулы. Однако потребность в лиофилизированном составе может существенно влиять на гибкость коммерческого производства и, таким образом, может привести к более высокой стоимости товаров для производства (COGM). Другая опция заключается в том, чтобы осуществлять манипуляции с самой биомолекулой так, чтобы она стала менее склонной к расщеплению, и, в том числе, сделать возможным получение жидкого состава на основе биомолекулы. Жидкий состав на основе биомолекул по сравнению с лиофилизацией устраняет, например,

необходимость процесса восстановления лиофилизированного материала с высокой частотой ошибок, тем самым повышая безопасность и удобство в обращении. Расщепление происходит, в частности, также в полипептидах или полипептидных конструкциях, содержащих полученные из антител связывающие домены, такие как, например, scFv. Таким образом, существует постоянная потребность в понижении скорости расщепления соответствующих биомолекул.

[3] Настоящее изобретение относится к полипептиду или полипептидной конструкции, содержащим первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Указанный пептидный линкер заменяет линкер $S(G4S)_n$ или $(G4S)_n$, соединяющий указанные переменные области VH и VL, где указанная замена предпочтительно представляет собой консервативную замену, т. е. длина линкера остается одинаковой в связывающем домене с произведенной заменой и немодифицированном связывающем домене. Указанная замена понижает скорость расщепления антигенсвязывающего домена с заменой по сравнению с указанным антигенсвязывающим доменом без замены, т. е. с линкером $S(G4S)_n$ или $(G4S)_n$. Скорость расщепления можно анализировать с помощью способов, хорошо известных из уровня техники, предпочтительно методом капиллярного электрофореза в восстанавливающих условиях (rCE-SDS), как описано в данном документе ниже и в разделе "Примеры", для оценки количества низкомолекулярных (LMW) разновидностей в качестве результата считывания скорости расщепления.

[4] Термин "полипептидная конструкция" (альтернативно именуемый в данном документе также "соединением") относится к антигенсвязывающей (или эпитопсвязывающей) молекуле, содержащей собственно связывающие домены, содержащие паратопы. В контексте настоящего изобретения под полипептидной конструкцией понимают органический полимер, который содержит по меньшей мере одну непрерывную неразветвленную аминокислотную цепь, которая не существует в природе, но была сконструирована. Примером, а также предпочтительным вариантом осуществления полипептидной конструкции, которая представляет собой одиночный полипептид, является молекула ViTE[®], которая содержит коровью структуру, содержащую по меньшей мере один функциональный домен, связывающий целевой антиген, вместе с по меньшей мере одним полным функциональным связывающим CD3 доменом на одиночной полипептидной цепи, где данные домены соединены непосредственно гибким пептидом ("линкером") без какого-либо дополнительного вставленного домена, в отличие от, например, X₂mab, которые содержат целевую связывающую молекулу и связывающую CD3 молекулу на разных полипептидных цепях. В контексте настоящего изобретения аналогично подразумевается такая полипептидная конструкция, содержащая более одной аминокислотной цепи. Предпочтительно, чтобы

термин "полипептид" применялся в связи с одноцепочечными формами соединений по настоящему изобретению, тогда как термин "полипептидная конструкция" предпочтительно может быть более подходящим для описания также полипептидов, которые содержат более одной полипептидной цепи, например, две, три или четыре полипептидные цепи. Однако, если в данном документе явно не указано иное, оба термина в данном документе применяются взаимозаменяемо. Предпочтительно полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляет собой одноцепочечный полипептид или одноцепочечную полипептидную конструкцию. Кроме того, термин "полипептидная конструкция" также подходит для описания соединений по настоящему изобретению, которые содержат один или несколько неаминокислотных составляющих. Аминокислотная цепь полипептида как правило содержит по меньшей мере 50 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 100, 200, 300, 400 или 500 аминокислот. Также в контексте настоящего изобретения подразумевается, что аминокислотная цепь полимера соединена с объектом, который не состоит из аминокислот.

[5] Полипептиды имеют структурные и/или функциональные признаки, основанные на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной молекулы иммуноглобулина. Полипептидная конструкция, следовательно, специфически и, предпочтительно, селективно или иммуноспецифически связывается со своей целевой молекулой или антигеном, точнее с эпитопом указанной мишени или целевого антигена, и она содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), которые в природе обнаружены в антителе, или содержит производные от них домены. Соответственно, конструкции альтернативно могут рассматриваться как содержащие паратоп-структурированные и эпитоп-связывающие структуры, такие как встречающиеся в природных антителах или их фрагментах. Полипептидная конструкция согласно настоящему изобретению характеризуется минимальными структурными требованиями к антителу, которые обеспечивают иммуноспецифическое связывание с мишенью, т. е. характеризуется наличием паратопа, который иммуноспецифически или иммуноселективно распознает эпитоп на целевом антигене, если не указано иное. Данное минимальное требование может, например, определяться как присутствие по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 области VL, также называемых CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 области VH, также называемых CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3), предпочтительно всех шести CDR. Таким образом, полипептидная конструкция может характеризоваться присутствием трех или, предпочтительно, шести CDR в связывающем домене, и специалист в данной области техники знает, где (в каком порядке) расположены данные CDR в паратопных связывающих структурах. В соответствии с настоящим изобретением и в отношении первого домена, связывающего целевой антиген, полипептида или полипептидной конструкции указанная паратопная связывающая структура определяется как домен, связывающий целевой антиген, характеризующийся присутствием областей

VH и VL, которые, таким образом, содержат CDR. Следовательно, полипептид/полипептидная конструкция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере паратопиченую связывающую структуру, представляющую собой связывающий домен, селективно, иммуноспецифически и/или иммуноселективно связывающийся с целевым антигеном, содержащий вариабельные области VH и VL (с CDR). Соответственно, полипептид/полипептидная конструкция согласно настоящему изобретению содержит паратоп, селективно, иммуноспецифически и/или иммуноселективно связывающийся с целевым антигеном. Термин "антигенсвязывающая структура", применяемый в данном документе, относится к любому полипептиду/любой полипептидной конструкции, которые содержат антигенсвязывающую структуру, или любой молекуле, обладающей активностью связывания с указанным целевым антигеном. Указанные антигенсвязывающие структуры или молекулы не ограничиваются структурами или молекулами, полученными из живого организма, и, например, они могут представлять собой полипептид, полученный из искусственно сконструированной последовательности. Они также могут представлять собой любой встречающийся в природе полипептид, синтетический полипептид, рекомбинантный полипептид и т. п. Поскольку антигенсвязывающая структура в соответствии с настоящим изобретением специфически связывается с частями антигена, антигенсвязывающая (эпитопсвязывающая) структура также в широком смысле может быть определена в данном документе как "паратопная структура". Соответственно полипептиды/полипептидные конструкции согласно настоящему изобретению также могут быть определены как домен, содержащий паратоп, который предпочтительно иммуноспецифически или иммуноселективно связывается с целевым антигеном/целевым эпитопом, и в определенных вариантах осуществления содержащий по меньшей мере дополнительный паратоп, предпочтительно иммуноспецифически или иммуноселективно связывающийся с дополнительным, отличным или таким же целевым антигеном/целевым эпитопом. Следовательно, всякий раз, когда настоящее описание относится к домену конструкции или молекулы по настоящему изобретению, конструкция содержит по меньшей мере одну паратопную структуру (или паратоп), связывающую целевой антиген, такой как, предпочтительно, CD3 и/или опухолевый антиген, как указано в данном документе, в частности, согласно любому из пунктов прилагаемой формулы изобретения. В определенных вариантах осуществления указанная конструкция содержит по меньшей мере дополнительный паратоп/связывающий домен, связывающий дополнительный целевой антиген, как определено в данном документе.

[6] Термин "антитело", применяемый в соответствии с настоящим изобретением, предусматривает полноразмерные антитела, включая также антитела верблюдовых, и другие иммуноглобулины, созданные посредством биотехнологических способов или способов белковой инженерии. Данные полноразмерные антитела могут быть, например, моноклональными, рекомбинантными, химерными, деиммунизированными, гуманизированными и человеческими антителами, а также антителами от других

биологических видов, таких как мышь, хомяк, кролик, крыса, коза или отличные от человека приматы.

[7] "Полипептиды/полипептидные конструкции" по настоящему изобретению содержат линкер, соединяющий область VH и VL связывающего домена, предпочтительно приводящий к получению scFv, и/или в других вариантах осуществления содержат по меньшей мере один дополнительный связывающий домен, содержащий паратоп, они не встречаются в природе, и они заметно отличаются по своей функции от встречающихся в природе продуктов. Полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению, таким образом, представляет собой искусственную "гибридную" молекулу, содержащую scFv и/или, в некоторых вариантах осуществления отдельные паратопы/связывающие домены с разными типами специфичности и/или типами селективности.

[8] Как указано выше, полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению могут содержать более одной полипептидной цепи, т. е. полипептиды, содержащие две или более полипептидных цепей, также являются предметом настоящего изобретения, в частности, полипептиды, образующие трехмерную белковоподобную структуру, которая делает возможным иммуноспецифическое связывание по меньшей мере с одним целевым антигеном. Кроме того, определение термина "полипептидная конструкция" предусматривает молекулы, состоящие только из одной полипептидной цепи, а также молекулы, состоящие из двух, трех, четырех или более полипептидных цепей, при этом цепи могут быть либо идентичными (гомодимеры, гомотримеры или гомоолигомеры), либо различными (гетеродимер, гетеротример или гетероолигомер). Примеры идентифицированных выше антител и их фрагментов, вариантов, производных и конструкций, полученных из них, описаны, в том числе, в Harlow and Lane, *Antibodies: A laboratory manual*, CSHL Press (1988); Kontermann and Dübel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010 и Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009.

[9] "Полипептиды/полипептидные конструкции" по настоящему изобретению могут также содержать фрагменты полноразмерных антител, таких как VH, VHH, VL, (s)dAb, Fv, легкая цепь (VL-CL), Fd (VH-CH1), тяжелая цепь, Fab, Fab', F(ab')₂ или "rIgG" ("полуантитело", состоящее из тяжелой цепи и легкой цепи), тогда как очевидно, что не все из вышеперечисленных фрагментов применимы для первого связывающего мишень домена, поскольку он определен как содержащий область VH и VL, соединенные пептидным линкером, но применимы к вариантам осуществления, касающимся по меньшей мере одного дополнительного связывающего домена. Полипептиды/полипептидные конструкции согласно настоящему изобретению также могут содержать модифицированные фрагменты антител, также называемые вариантами антител или производными антител. Примеры включают без ограничения scFv, ди-scFv или би(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежку, scFab, Fab₂, Fab₃, диатела, одноцепочечные диатела, тандемные диатела (Tandab), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv,

"миниантитела", проиллюстрированные структурой, которая является следующей: (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂, ((scFv)₂-CH3+CH3), ((scFv)₂-CH3) или (scFv-CH3-scFv)₂, мультитела, такие как тритела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела или антитела с одиночным переменным доменом, содержащие лишь одну переменную область, которая может представлять собой VH, V_H или VL, которая селективно и, предпочтительно, специфически связывается с антигеном или мишенью независимо от других переменных областей или доменов, тогда как не все из приведенных выше фрагментов применимы к первому домену, связывающему целевой антиген, поскольку он определен как содержащий область V_H и VL, но применимы к вариантам осуществления, касающимся по меньшей мере одного дополнительного связывающего домена. Дополнительными возможными форматами, содержащимися в полипептидах/полипептидных конструкциях согласно настоящему изобретению, являются перекрестно взаимодействующие антитела, максиантитела, конструкции на основе гетеро-Fc, конструкции на основе моно-Fc и конструкции на основе scFc. Примеры этих форматов будут описаны в данном документе ниже.

[10] Кроме того, определение термина "полипептидная конструкция" охватывает бивалентные и поливалентные/мультивалентные полипептиды/полипептидные конструкции, а также биспецифические и полиспецифические/мультиспецифические полипептиды/полипептидные конструкции, которые селективно и, предпочтительно, специфически связываются с двумя, тремя или более антигенными структурами (эпитопами) посредством отдельных связывающих доменов. Полипептидная конструкция может иметь больше валентностей связывания, чем типов специфичности, например, в случае, где она имеет два связывающих домена для одной мишени (CD3-эпсилон) и один связывающий домен для другой мишени, например, описанных в данном документе ниже, или *vice versa*, в этом случае полипептидная конструкция является трехвалентной и биспецифической. В общем, термин "биспецифическая" включает обозначение того, что полипептидная конструкция связывается по меньшей мере с двумя разными антигенами, такими как, предпочтительно, CD3, и дополнительным целевым антигеном, предпочтительно опухолевым антигеном, например, с теми, которые указаны в данном документе ниже.

[11] Термины "паратоп", "антигенсвязывающий домен", "эпитопсвязывающий домен", "связывающий домен" или "домен, который связывается с..." характеризуют в связи с настоящим изобретением домен конструкции, который селективно и, предпочтительно, специфически или иммуноспецифически связывается с/взаимодействует с/распознает эпитоп на мишени или целевом антигене. Термины "связывающий домен", или "домен, который связывается с...", или "домен", насколько они относятся к описанным в данном документе "конструкциям", характеризуют в связи с настоящим изобретением домен конструкции, который иммуноспецифически связывается с/взаимодействует с/распознает эпитоп на мишени или целевом антигене. Структура и функция первого связывающего домена (называемого первым связывающим доменом в

случае полипептида/полипептидной конструкции, содержащих дополнительный, следовательно, второй, третий и т. д. связывающий домен) и предпочтительно также структура и/или функция любого дополнительного связывающего домена (связывающегося, например, с целевым антигеном, таким как антиген клеточной поверхности, предпочтительно опухолевый антиген) основана/основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерного полипептида иммуноглобулина. Таким образом, "связывающий домен" или "домен, который связывается с..." может предусматривать минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают иммуноспецифическое связывание мишени. Хотя структурные требования к первому связывающему домену определены как содержание области VH и VL с соответствующими тремя CDR на область, указанные минимальные структурные требования в любом дополнительном связывающем домене могут, например, определяться наличием по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 области VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 области VH), предпочтительно всех шести CDR. "Домен, который связывается с" (или "связывающий домен") обычно может содержать переменную область легкой цепи (VL) антитела и переменную область тяжелой цепи (VH) антитела; однако он не обязательно должен содержать обе области, но может содержать только один из VH или VL, если не определено иное. Fd-фрагменты, например, часто в некоторой мере сохраняют антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Термины "паратоп", "антигенсвязывающая структура" и "эпитопсвязывающая структура", применяемые в данном документе, относятся также к участку антитела (или молекулы согласно настоящему изобретению), который содержит область, которая специфически связывается и является комплементарной всему антигену или участку антигена или его части, т. е. антитело может связываться только с конкретным участком антигена. Данный конкретный участок называется "эпитоп". Антигенсвязывающий домен может быть получен из одного или нескольких переменных доменов антитела. Предпочтительно, антигенсвязывающие домены содержат переменную область антитела, которая предусматривает как переменную область легкой цепи антитела (VL), так и переменную область тяжелой цепи антитела (VH). Такие предпочтительные антигенсвязывающие домены включают, например, "одноцепочечный Fv (scFv)", "одноцепочечное антитело", "Fv", "одноцепочечный Fv2 (scFv2)", "Fab" и "F(ab')₂". В соответствии с настоящим изобретением первый связывающий домен имеет форму scFv.

[12] Примеры формата "домен, который связывается с", "домен, содержащий паратоп" (или "связывающий домен", "антигенсвязывающая структура", "эпитопсвязывающая структура") включают, если не определено иное, без ограничения полноразмерные антитела, фрагменты полноразмерных антител (такие как VH, VNH, VL), (s)dAb, Fv, легкую цепь (VL-CL), Fd (VH-CH1), тяжелую цепь, Fab, Fab', F(ab')₂ или "γ IgG" ("полуантитело"), варианты или производные антител, такие как scFv, ди-scFv или би(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежка, scFab, Fab₂, Fab₃, диатела, одноцепочечные диатела,

тандемные диатела (Tandab), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, "миниантитела" (выбранные из таких форматов, как (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂, ((scFv)₂-CH3+CH3), ((scFv)₂-CH3) или (scFv-CH3-scFv)₂, мультиантитела, такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела, или антитела с единственным переменным доменом, содержащие только одну переменную область, которая может представлять собой VHH, VH или VL. В данном документе считается, что первый связывающий домен определен как scFv, так что некоторые из вышеуказанных форматов могут относиться к только по меньшей мере дополнительному связывающему домену, который может быть включен в полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению. Дополнительные примеры формата "домен, который связывается с" (или "связывающий домен") включают (1) фрагмент или вариант антитела, содержащий VL, VH, CL и CH1 (такой как Fab); (2) фрагмент или вариант антитела, содержащий два соединенных Fab-фрагмента (например, F(ab')₂); (3) фрагмент или вариант антитела, содержащий VH и CH1 (такой как Fd); (4) фрагмент или вариант антитела, содержащий VL и CL (такой как легкая цепь); (5) фрагмент или вариант антитела, содержащий VL и VH (такой как Fv); (6) фрагмент dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который содержит домен VH; (7) вариант антитела, содержащий по меньшей мере три выделенных CDR тяжелой и/или легкой цепи, и (7) одноцепочечный Fv (scFv). Примеры вариантов осуществления конструкций или связывающих доменов согласно настоящему изобретению описаны, например, в WO 00/006605, WO 2005/040220, WO 2008/119567, WO 2010/037838, WO 2013/026837, WO 2013/026833, US 2014/0308285, US 2014/0302037, WO 2014/144722, WO 2014/151910 и WO 2015/048272. В контексте настоящего изобретения под паратопом понимают антигенсвязывающий сайт, который является частью описываемого в данном документе полипептида и который распознает антиген и связывается с ним. Паратоп как правило представляет собой небольшую область, состоящую из приблизительно по меньшей мере 5 аминокислот. Паратоп, как он понимается в данном документе, как правило содержит части полученных из антитела последовательностей тяжелой (VH) и легкой цепи (VL). Каждый связывающий домен полипептида согласно настоящему изобретению имеет паратоп, содержащий набор из 6 определяющих комплементарность областей (петлей CDR), при этом три из которых содержатся в пределах полученной из антитела последовательности VH и VL соответственно.

[13] Для соединений, в частности для конструкций по настоящему изобретению, подразумевается, что а) конструкция представляет собой одноцепочечный полипептид или одноцепочечную полипептидную конструкцию, б) первый связывающий домен представлен в формате scFv, в) любой дополнительный, такой как второй связывающий и/или третий домен, представлен в формате scFv, г) первый и указанный дополнительный, такой как указанный второй и/или третий домен, присоединены посредством линкера, предпочтительно пептидного линкера, такого как глициновый/глутаминовый линкер, определенный в данном документе, и/или е) конструкция содержит домен, обеспечивающий продленный период полужизни в сыворотке крови, такой как домен на

основе Fc, или человеческий сывороточный альбумин (HSA). Определенные форматы соответствующих соединений описаны ниже в данном документе. В последнем случае, а именно в отношении домена HLE, присутствие которого является предпочтительным вариантом осуществления, термин "полипептидная конструкция" ясно указывает на то, что он может содержать более одной пептидной цепи. Предпочтительный домен на основе Fc, который продлевает период полужизни в сыворотке крови (также называемый доменом "HLE"), содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнир, домен CH2 и домен CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера; формат в порядке от N-конца к C-концу представляет собой следующее: шарнир-CH2-CH3-линкер-шарнир-CH2-CH3.

[14] Конструкции по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой "конструкции, созданные *in vitro*" и/или "рекомбинантные конструкции". В контексте настоящего изобретения термин "созданный *in vitro*" относится к конструкции согласно приведенному выше определению, где весь связывающий домен или переменная область или их часть (например, по меньшей мере одна CDR) создают в ходе отбора, не осуществляемого клетками иммунной системы, например, посредством фагового дисплея *in vitro*, на белковом чипе или посредством любого другого способа, в котором кандидатные аминокислотные последовательности можно тестировать в отношении их способности к связыванию с антигеном. Предпочтительно этот термин, таким образом, предусматривает последовательности, созданные исключительно посредством геномной перегруппировки в иммунной клетке в организме животного. Подразумевается, что первый и/или второй домен конструкции получают посредством или может быть получен посредством фагового дисплея или способов скрининга библиотек, а не посредством прививания к остову последовательностей CDR изначально существовавшего (моноклонального) антитела. "Рекомбинантная конструкция" представляет собой конструкцию, созданную или полученную с применением (в том числе) технологии рекомбинантной ДНК или генной инженерии.

[15] Подразумевается, что конструкции по настоящему изобретению являются моноклональными. Применяемые в данном документе полипептиды или конструкции, которые обозначены как "моноклональные" (mAb), получают из популяции по сути гомогенных антител/конструкций, т. е. отдельные антитела/конструкции, содержащиеся в популяции, являются идентичными (в частности, в отношении к их аминокислотной последовательности), за исключением возможных естественно происходящих мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризаций, амидирований), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела/конструкции являются высокоспецифическими, являясь направленными против одиночного эпитопа в пределах антигена, в отличие от препаратов на основе поликлональных антител, которые, как правило, включают разные антитела, направленные против разных детерминант (или эпитопов). В дополнение к их специфичности моноклональные антитела имеют преимущество в том, что они

синтезируются культурой гибридомы, следовательно, они не загрязнены другими иммуноглобулинами. Модификатор "моноклональный" указывает на природу антитела/конструкции как получаемых из по сути гомогенной популяции антител, и его не следует толковать как подразумевающий необходимость получения антитела каким-либо конкретным способом.

[16] Для получения моноклональных антител можно применять любую методику, обеспечивающую получение антител с помощью непрерывных культур линий клеток. Например, моноклональные антитела, подлежащие применению, можно получать с помощью гибридного способа, впервые описанного в Koehler et al., *Nature*, 256: 495 (1975), или можно получать посредством способов рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). Примеры дополнительных методик получения человеческих моноклональных антител включают методику триомы, методику человеческой В-клеточной гибридомы (Kozbor, *Immunology Today* 4 (1983), 72) и методику EBV-гибридомы (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96).

[17] Затем гибридомы можно подвергать скринингу с применением стандартных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и анализ на основе поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore™), для идентификации одной или нескольких гибридом, которые продуцируют антитело, которое селективно и, предпочтительно, специфически или иммуноспецифически связывается с указанным антигеном. В качестве иммуногена можно применять любую форму релевантного антигена, например, рекомбинантный антиген, встречающиеся в природе формы, любые его варианты или фрагменты, а также его антигенный пептид. Поверхностный плазмонный резонанс, используемый в системе BIAcore™, можно применять для увеличения эффективности фаговых антител/конструкций, которые связываются с эпитопом целевого антигена (Schier, *Human Antibodies Hybridomas* 7 (1996), 97-105; Malmborg, *J. Immunol. Methods* 183 (1995), 7-13).

[18] Другой иллюстративный способ получения конструкций или связывающих доменов включает скрининг библиотек экспрессируемых белков, например, библиотек фагового дисплея или рибосомного дисплея. Фаговый дисплей описан, например, в Ladner et al., патенте США № 5223409; Smith (1985) *Science* 228:1315-1317, Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991) и Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991).

[19] В дополнение к применению дисплейных библиотек релевантный антиген можно применять для иммунизации животного, отличного от человека, например, грызуна (такого как мышь, хомяк, кролик или крыса). В одном варианте осуществления животное, отличное от человека, содержит по меньшей мере часть гена иммуноглобулина человека. Например, можно конструировать линии мышей с дефицитом продуцирования мышинных антител, геном которых содержит крупные фрагменты локусов Ig (иммуноглобулина) человека. С применением гибридной технологии можно получать и отбирать антигенспецифические моноклональные антитела, получаемые из генов с

желаемой специфичностью. См., например, Xenomouse™, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096 и WO 96/33735.

[20] Моноклональное антитело также можно получить от отличного от человека животного и затем модифицировать, например, гуманизировать, деиммунизировать, получить в виде химерного белка и т. п., с применением методик рекомбинантной ДНК, известных из уровня техники. Примеры модифицированных конструкций или связывающих доменов включают гуманизированные варианты отличных от человеческих антител/конструкций, конструкций или связывающих доменов "с созревшей аффинностью" (см., например, Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)) и варианты антител или мутантные антитела с измененной эффекторной функцией(функциями) (см., например, патент США № 5648260, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. и Little (2009), loc. cit.).

[21] В иммунологии созревание аффинности представляет собой процесс, при котором В-клетки продуцируют антитела с повышенной аффинностью к антигену в ходе иммунного ответа. При повторном воздействии того же антигена организм-хозяин будет продуцировать антитела с постепенно возрастающими показателями аффинности. Аналогично природному прототипу созревание аффинности *in vitro* основано на принципах мутации и отбора. Созревание аффинности *in vitro* с успехом было применено для оптимизации антител, фрагментов антител, вариантов антител, конструкций или связывающих доменов. Случайные мутации внутри CDR вводят с применением ионизирующего излучения, химических мутагенов или ПЦР с высокой частотой ошибок. Кроме того, генетическое разнообразие может быть увеличено посредством шаффлинга цепей. Два или три цикла мутации и отбора с применением таких дисплейных способов, как фаговый дисплей, обычно приводят к получению антител, фрагментов антител, вариантов антител, конструкций или связывающих доменов с показателями аффинности в низком наномолярном диапазоне.

[22] Предпочтительный тип аминокислотной вариации с заменой в молекуле конструкций или связывающих доменов по настоящему изобретению включает замену одного или нескольких остатков в пределах гипервариабельной области структуры родительского антитела (например, структуры гуманизированного или человеческого антитела). Обычно полученный вариант(варианты), отобранный для дальнейшей разработки, будет иметь улучшенные биологические свойства по сравнению со структурой родительского антитела, из которого они созданы. Удобный способ создания таких вариантов с заменами включает созревание аффинности с применением фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельной области (например, 6-7 сайтов) подвергаются мутации с созданием всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Созданные таким образом варианты подвергаются дисплею в моновалентном виде на частицах нитевидного фага в качестве слияний с продуктом гена III M13, упакованных в каждой частице. Затем фаг-дисплейные варианты подвергаются скринингу в отношении их биологической активности (например, аффинности связывания), как раскрыто в данном

документе. Чтобы идентифицировать кандидатные сайты гипервариабельной области, вносящие значительный вклад в связывание антигена (кандидаты для модификации), также можно проводить аланин-сканирующий мутагенез. В качестве альтернативы или дополнительно может быть полезно проанализировать кристаллическую структуру комплекса между антигеном и конструкцией или связывающим доменом для того, чтобы идентифицировать точки контакта между связывающим доменом и его специфическим антигеном. Такие контактирующие остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены согласно методикам, разработанным в данном документе. После создания таких вариантов панель вариантов подвергают описанному в данном документе скринингу, и для дальнейшей разработки можно отбирать антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, конструкции или связывающие домены с лучшими свойствами в одном или нескольких релевантных анализах.

[23] Конструкции и связывающие домены по настоящему изобретению, в частности, предусматривают "химерные" версии, в которых область тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из конкретного биологического вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи(цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из другого биологического вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты или варианты таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Представляющие интерес химерные конструкции или связывающие домены в данном документе предусматривают "приматизированные" конструкции, содержащие антигенсвязывающие последовательности переменных доменов, полученные от отличного от человека примата (например, обезьяны семейства марышковых, человекообразной обезьяны и т. п.), и человеческих последовательностей константных областей. Был описан ряд разнообразных подходов к получению химерных антител или конструкций. См., например, Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda et al., Nature 314:452, 1985, Cabilly et al., патент США № 4816567; Boss et al., патент США № 4816397; Tanaguchi et al., EP 0171496; EP 0173494 и GB 2177096.

[24] Антитело, полипептидная конструкция, фрагмент антитела, вариант антитела или связывающий домен можно также модифицировать путем специфической делеции человеческих Т-клеточных эпитопов (способом, называемым "деиммунизация") посредством способов, раскрытых, например, в WO 98/52976 или WO 00/34317. Вкратце, переменные области тяжелой и легкой цепей антитела, конструкцию или связывающий домен можно анализировать в отношении наличия пептидов, которые связываются с МНС класса II; эти пептиды представляют потенциальные Т-клеточные эпитопы (как определено, например, в WO 98/52976 и WO 00/34317). Для выявления потенциальных Т-клеточных эпитопов можно применять подход компьютерного моделирования,

называемый "протягиванием пептидов", и в дополнение можно осуществить поиск мотивов, присутствующих в последовательностях VH и VL, в базе данных пептидов, связывающихся с человеческими молекулами МНС класса II, как описано в WO 98/52976 и WO 00/34317. Эти мотивы связываются с любым из 18 основных DR-аллотипов МНС класса II и, таким образом, составляют потенциальные Т-клеточные эпитопы. Выявленные потенциальные Т-клеточные эпитопы можно устранить посредством замены небольшого числа аминокислотных остатков в переменных доменах или переменных областях или предпочтительно посредством замен одиночных аминокислот. Как правило осуществляют консервативные замены. Часто, но не исключительно, может применяться аминокислота, обычно присутствующая в данном положении в последовательностях антител зародышевой линии человека. Последовательности зародышевой линии человека раскрыты, например, в Tomlinson, et al. (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798; Cook, G.P. et al. (1995) *Immunol. Today* Vol. 16 (5): 237-242; и Tomlinson et al. (1995) *EMBO J.* 14: 14:4628-4638. Директория V BASE (www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/list2.php) представляет исчерпывающую директорию человеческих последовательностей переменных областей иммуноглобулина (составлена Tomlinson, LA. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Кембридж, Великобритания). Эти последовательности можно применять в качестве источника человеческих последовательностей, например, для каркасных областей и CDR. Также можно применять консенсусные человеческие каркасные области, например, описанные в патенте США № 6300064.

[25] "Гуманизированные" антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены основаны на иммуноглобулинах преимущественно с человеческими последовательностями, которые предусматривают минимальную(-ые) последовательность(-и), полученную(-ые) из иммуноглобулина, отличного от иммуноглобулина человека. По большей части, гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены основаны на иммуноглобулинах человека (реципиентных антителах), в которых остатки из гипервариабельной области или CDR замещены остатками из вариабельной области или CDR от отличных от человека биологических видов (донорное антитело), таких как грызун (например, мышь, хомяк, крыса или кролик), обладающего желаемой специфичностью, аффинностью, потенциалом и/или биологической активностью. В некоторых случаях остатки каркасной Fv-области (FR) иммуноглобулина человека замещены соответствующими остатками, отличными от человеческих. Кроме того, применяемые в данном документе "гуманизированные" антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены также могут содержать остатки, которые не выявлены ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Эти модификации осуществляют для дополнительного улучшения и оптимизации эффективности антител. Гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены могут также содержать по меньшей мере участок константной области иммуноглобулина (такой как Fc), как правило, участок иммуноглобулина человека. Подробнее см. Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986);

Reichmann et al., *Nature*, 332: 323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596 (1992).

[26] Гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены можно создавать путем замены последовательностей вариабельной области (Fv), которые не участвуют непосредственно в связывании антигена, эквивалентными последовательностями из вариабельных областей (Fv) человека. Иллюстративные способы создания таких молекул представлены в Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; в Oi et al. (1986) *BioTechniques* 4:214; и в US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 5859205 и US 6407213. Данные способы включают выделение последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют целые вариабельные области (Fv) иммуноглобулина или их части из по меньшей мере одной тяжелой или легкой цепей, осуществление манипуляции с ними и их экспрессию. Такие нуклеиновые кислоты можно получать из гибридомы, продуцирующей антитело к предварительно определенной мишени, описанной выше, а также из других источников. Рекомбинантная ДНК, кодирующая гуманизированное антитело, его вариант или фрагмент, конструкцию или связывающий домен, затем можно клонировать в подходящий экспрессионный вектор.

[27] Гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены также можно получать с применением трансгенных животных, таких как мыши, которые экспрессируют гены тяжелой и легкой цепей человека, но не способны экспрессировать эндогенные гены тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина мыши. Winter описывает иллюстративный способ пересадки CDR, который можно применять для получения гуманизированных молекул, описанных в данном документе (патент США № 5225539). Все из CDR данной человеческой последовательности могут быть замещены по меньшей мере на некоторый участок CDR, отличного от человеческого CDR, или только некоторые CDR могут быть замещены на CDR, отличные от человеческих CDR. Необходимо заместить только ряд CDR, требуемых для связывания гуманизированной молекулы с предварительно определенным антигеном.

[28] Гуманизированное антитело, его вариант или фрагмент, конструкцию и связывающий домен можно оптимизировать посредством введения консервативных замен, замен консенсусными последовательностями, замен остатками из последовательностей зародышевой линии и/или посредством обратных мутаций. Такие измененные молекулы иммуноглобулинов можно получать согласно любой из нескольких методик, известных из уровня техники (например, Teng et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80: 7308-7312, 1983; Kozbor et al., *Immunology Today*, 4: 7279, 1983; Olsson et al., *Meth. Enzymol.*, 92: 3-16, 1982, и EP 239400).

[29] Ответы человеческого антитела к Ig мыши (НАМА) привели в данной отрасли к получению химерных или иным способом гуманизированных антител/конструкций. Однако ожидается, что будут наблюдаться ответы определенных человеческих антител к химерным антителам (НАСА), в частности, при постоянном или многодозовом вариантах

использования антитела или конструкции. Таким образом, будет требоваться получение конструкций, содержащих человеческий связывающий домен к мишени для того, чтобы свести на нет опасения и/или эффекты, связанные с выработкой НАМА или НАСА.

[30] Таким образом, согласно одному варианту осуществления в полипептидной конструкции, содержащей по меньшей мере один дополнительный связывающий домен, указанный(-е) связывающий(-е) домен(-ы) является(являются) "человеческим(-и)". Термин "человеческое антитело", "человеческая конструкция" и "человеческий связывающий домен" включает антитела, конструкции и связывающие домены соответственно с полученными из антитела областями, такими как переменная и константная области или домены, которые по сути соответствуют последовательностям иммуноглобулина зародышевой линии человека, известным из уровня техники, включая, например, описанные Kabat et al. (1991) (loc. cit.). Человеческие конструкции или связывающие домены по настоящему изобретению могут предусматривать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, содержат мутации, введенные за счет случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или за счет соматических мутаций *in vivo*), например, в CDR, и в частности, в CDR3. Человеческие конструкции или связывающие домены могут содержать по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять или более положений, замещенных аминокислотным остатком, который не кодируется последовательностью иммуноглобулина зародышевой линии человека. Применяемое в данном документе определение человеческих антител, конструкций и связывающих доменов также предусматривает полностью человеческие антитела, конструкции и связывающие домены, которые включают только последовательности человеческих антител, не являющиеся искусственными и/или генетически измененными, подобные тем, которые могут быть получены с применением методик или систем, таких как Xenomouse.

[31] Полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие по меньшей мере один человеческий связывающий домен, могут позволить избежать ряда проблем, ассоциированных с антителами или конструкциями, которые содержат переменные и/или константные области, отличные от человеческих, такие как области, полученные от грызуна (например, мыши, крысы, хомяка или кролика). Присутствие таких белков, полученных от грызунов, может приводить к быстрому выведению антител или конструкций или может приводить к выработке иммунного ответа на антитело или конструкцию у пациента. Для того, чтобы избежать применения полученных от грызунов конструкций можно создать гуманизированные или полностью человеческие конструкции путем введения в грызуна функциональных участков человеческого антитела так, чтобы у грызуна продуцировались полностью человеческие антитела.

[32] Возможность клонировать и воссоздавать локусы человека размером порядка миллиона пар оснований в YAC и вводить их в мышиную зародышевую линию обеспечивает эффективный подход для изучения функциональных компонентов очень крупных или грубо картированных локусов, а также для создания применимых моделей

заболевания человека. Кроме того, применение такой технологии для замены мышинных локусов их человеческими эквивалентами может обеспечить уникальную информацию об экспрессии и регуляции генных продуктов человека во время развития, их взаимодействии с другими системами и их роли в индуцировании и прогрессировании заболеваний.

[33] Важным практическим применением такой стратегии является "гуманизация" гуморальной иммунной системы мыши. Введение локусов иммуноглобулина (Ig) человека в организм мышей, у которых были инактивированы эндогенные гены Ig, предоставляет возможность изучения механизмов, лежащих в основе программируемой экспрессии и сборки антител, а также их роли в развитии В-клеток. Кроме того, такая стратегия может обеспечить идеальный источник для получения полностью человеческих моноклональных антител (mAb) - ключевой точки на пути к созданию терапевтических средств на основе антител для лечения заболеваний человека. Ожидается, что полностью человеческие антитела или полученные из них конструкции сведут к минимуму иммуногенные и аллергические ответы, присущие мышинным или полученным от мышей mAb, и, следовательно, увеличат эффективность и безопасность вводимых антител/конструкций. Можно ожидать, что применение полностью человеческих антител или конструкций обеспечит существенное преимущество в лечении человеческих хронических и рецидивирующих заболеваний, таких как воспаление, аутоиммунные реакции и рак, при которых требуются повторные процедуры введения соединений.

[34] Один подход в направлении этой цели состоял в конструировании мышинных линий с дефицитом продуцирования мышинных антител с большими фрагментами локусов Ig человека в ожидании, что такие мыши будут вырабатывать большой репертуар человеческих антител в отсутствие мышинных антител. Большие фрагменты Ig человека должны сохранять широкое разнообразие вариабельных генов, а также надлежащее регулирование продуцирования и экспрессии антитела. При применении мышинового аппарата для расширения разнообразия и отбора антител и отсутствии иммунологической толерантности к человеческим белкам, воспроизведенный репертуар человеческих антител в этих мышинных штаммах должен привести к получению высокоаффинных антител к любому представляющему интерес антигену, включая человеческие антигены. С применением гибридной технологии можно легко получать и проводить отбор антиген-специфических человеческих mAb с желаемой специфичностью. Эта общая стратегия была продемонстрирована в связи с созданием первых линий мышей XenoMouse (см. Green et al. *Nature Genetics* 7:13-21 (1994)). Были сконструированы линии XenoMouse с дрожжевыми искусственными хромосомами (YAC), содержащими фрагменты размером 245 т. п. и 190 т. п. человеческого локуса тяжелой цепи и локуса легкой каппа-цепи в конфигурации зародышевой линии соответственно, которые содержали коровые последовательности вариабельной и константной области. YAC, содержащие Ig человека, оказались совместимыми с мышинной системой с точки зрения как перегруппировки, так и экспрессии антител, и были способны заменить инактивированные гены Ig мыши. Это

было продемонстрировано их способностью индуцировать развитие В-клеток, продуцировать человеческий репертуар взрослого типа полностью человеческих антител и продуцировать антиген-специфические человеческие mAb. Эти результаты также позволяют предположить, что введение более крупных участков локусов человеческого Ig, содержащих большее число V-генов, дополнительных регуляторных элементов и константных областей человеческого Ig, могло бы практически полностью воспроизвести полный репертуар, который характерен для человеческого гуморального ответа на инфекцию и иммунизацию. Работа Green et al. была расширена до введения более чем примерно 80% репертуара человеческих антител посредством введения фрагментов YAC конфигурации зародышевого типа размером, составляющим миллион пар оснований, локусов человеческой тяжелой цепи и локусов легкой каппа-цепи соответственно. См. Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и заявку на патент США с порядковым № 08/759620.

[35] Получение модели XenoMouse дополнительно обсуждается и описывается в заявках на патент США с порядковым № 07/466008, порядковым № 07/610515, порядковым № 07/919297, порядковым № 07/922649, порядковым № 08/031801, порядковым № 08/112848, порядковым № 08/234145, порядковым № 08/376279, порядковым № 08/430938, порядковым № 08/464584, порядковым № 08/464582, порядковым № 08/463191, порядковым № 08/462837, порядковым № 08/486853, порядковым № 08/486857, порядковым № 08/486859, порядковым № 08/462513, порядковым № 08/724752, порядковым № 08/759620 и патентах США №№ 6162963; 6150584; 6114598; 6075181 и 5939598, и патентах Японии №№ 3068180 B2, 3068506 B2 и 3068507 B2. См. также Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и Green and Jakobovits J. *Exp. Med.* 188:483-495 (1998), EP 0463151 B1, WO 94/02602, WO 96/34096, WO 98/24893, WO 00/76310 и WO 03/47336.

[36] В альтернативном подходе другие разработчики, в том числе GenPharm International, Inc., использовали подход "минилокуса". В подходе минилокуса locus экзогенного Ig имитируют путем включения частей (отдельных генов) из локуса Ig. Таким образом, один или несколько генов VH, один или несколько генов DH, один или несколько генов JH, константную область мю-цепи и вторую константную область (предпочтительно константную область гамма-цепи) собирают в конструкцию, предназначенную для введения в животное. Этот подход описан в патенте США № 5545807 авторства Surani et al. и патентах США №№ 5545806; 5625825; 5625126; 5633425; 5661016; 5770429; 5789650; 5814318; 5877397; 5874299 и 6255458, каждый авторства Lonberg и Kau, патентах США №№ 5591669 и 6023010 авторства Krimpenfort и Berns, патентах США №№ 5612205; 5721367 и 5789215 авторства Berns et al. и патенте США № 5643763 авторства Choi и Dunn, и заявке на патент США от GenPharm International с порядковыми № 07/574748, порядковым № 07/575962, порядковым № 07/810279, порядковым № 07/853408, порядковым № 07/904068, порядковым № 07/990860, порядковым № 08/053131, порядковым № 08/096762, порядковым № 08/155301,

порядковым № 08/161739, порядковым № 08/165699, порядковым № 08/209741. См. также EP 0546073 B1, WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 и WO 98/24884 и патент США № 5981175. См. дополнительно Taylor et al. (1992), Chen et al. (1993), Tuailon et al. (1993), Choi et al. (1993), Lonberg et al. (1994), Taylor et al. (1994) и Tuailon et al. (1995), Fishwild et al. (1996).

[37] Kirin также продемонстрировал создание человеческих антител с применением мышей, которым были введены крупные части хромосом или целые хромосомы посредством слияния микроклеток. См. заявки на Европейский патент №№ 773288 и 843961. Xenex Biosciences разрабатывают технологию для потенциального создания человеческих антител. В этой технологии мышей SCID восстанавливают с помощью человеческих лимфатических клеток, например, В- и/или Т-клеток. Затем мышей иммунизируют антигеном и у них может индуцироваться иммунный ответ на этот антиген. См. патенты США №№ 5476996; 5698767 и 5958765.

[38] В некоторых вариантах осуществления конструкции по настоящему изобретению являются "выделенными" или "по сути чистыми" конструкциями. Термин "выделенный" или "по сути чистый", применяемые для описания конструкций, раскрытых в данном документе, означает конструкцию, которая была идентифицирована, отделена и/или извлечена из компонента ее среды получения. Предпочтительно, конструкция не связана или по сути не связана со всеми остальными компонентами ее среды получения. Загрязняющие компоненты в среде, в которой происходит продуцирование, такие как образующиеся из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой материалы, которые могут препятствовать диагностическим или терапевтическим вариантам применения конструкции, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные соединения. Понятно, что выделенная или по сути чистая конструкция может составлять от 5% до 99,9% по весу от общего содержания белка/полипептида в данном образце, в зависимости от обстоятельств. Желаемую конструкцию можно получать в значительно более высокой концентрации с применением индуцируемого промотора или промотора с высокой экспрессией. Данное определение предусматривает получение конструкции в широком ряде организмов и/или клеток-хозяев, которые известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления конструкцию будут очищать (1) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности, применяя секвенатор с вращающимся стаканом, или (2) до однородности посредством метода SDS-PAGE в невозстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением окрашивания кумасси синим или предпочтительно серебром. Обычно, однако, выделенная конструкция будет получена посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

[39] Согласно одному варианту осуществления вся конструкция и/или связывающие домены находятся в форме одного или нескольких полипептидов или в форме белков. В дополнение к белковым частям такие полипептиды или белки могут

содержать небелковые части (например, химические линкеры или химические сшивающие средства, такие как глутаровый альдегид).

[40] Пептиды представляют собой короткие цепи из аминокислотных мономеров, соединенных ковалентными пептидными (амидными) связями. Следовательно, пептиды относятся к широким химическим классам биологических олигомеров и полимеров. Аминокислоты, которые являются частью пептидной или полипептидной цепи, называются "остатками" и могут быть последовательно пронумерованы. Все пептиды, за исключением циклических пептидов, содержат N-концевой остаток на одном конце и С-концевой остаток на другом конце пептида. Олигопептид состоит только из нескольких аминокислот (обычно от двух до двадцати). Полипептид представляет собой более длинную непрерывную и неразветвленную пептидную цепь. Пептиды отличаются от белков по размеру, и в качестве условного эталона можно понимать, что они содержат 50 или меньше аминокислот. Белки состоят из одного или нескольких полипептидов, обычно организованных биологически функциональным образом. Хотя аспекты лабораторных методик, применяемых в случае пептидов по сравнению с пептидами и белками, различаются (например, специфические особенности электрофореза, хроматографии и т. п.), границы размеров, которые отличают пептиды от белков, не являются абсолютными. Следовательно, в контексте настоящего изобретения термины "пептид", "полипептид" и "белок" могут применяться взаимозаменяемо, и часто предпочтительным является термин "полипептид".

[41] Полипептиды могут дополнительно образовывать мультимеры, такие как димеры, тримеры и высшие олигомеры, которые состоят из более чем одной полипептидной молекулы, как упомянуто выше. Молекулы полипептидов, образующие такие димеры, тримеры и т. п., могут быть идентичными или неидентичными. Соответствующие структуры высшего порядка таких мультимеров называются, следовательно, гомо- или гетеродимерами, гомо- или гетеротримерами и т. д. Примером гетеромультимера является молекула антитела или иммуноглобулина, которая в своей природной форме состоит из двух идентичных легких полипептидных цепей и двух идентичных тяжелых полипептидных цепей. Термины "пептид", "полипептид" и "белок" также относятся к модифицированным естественным образом пептидам/полипептидам/белкам, где модификация осуществляется посредством, например, посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т. п. "Пептид", "полипептид" или "белок", упоминаемые в данном документе, также могут быть модифицированы химическим путем, например, пегилированы. Такие модификации хорошо известны из уровня техники и описаны в данном документе ниже.

[42] Термины "селективно" и "предпочтительно селективно", "(специфически или иммуноспецифически) связывается с", "(специфически или иммуноспецифически) распознает" или "(специфически или иммуноспецифически) вступает во взаимодействие с" означают в соответствии с настоящим изобретением, что конструкция или

связывающий домен селективно взаимодействует или (иммуно-)специфически взаимодействует с данным эпитопом на молекуле-мишени (антигене), например, CD3. Данное селективное взаимодействие или ассоциация происходит чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией таких параметров с эпитопом на конкретной мишени (например, CD3-эпсилон), чем альтернативными веществами (молекулами, не являющимися мишенями, например, в данном случае CD3-гамма и др.). Однако, вследствие сходства последовательностей между гомологичными белками разных биологических видов конструкция или связывающий домен, которые селективно и/или иммуноспецифически связываются со своей мишенью (например, мишенью человека), могут, однако, перекрестно взаимодействовать с гомологичными целевыми молекулами-мишенями разных биологических видов (например, от приматов, отличных от человека). Следовательно, термины "селективно связывается с", "специфическое/иммуноспецифическое связывание" и т. п. могут предусматривать связывание конструкции или связывающего домена с эпитопами или структурно родственными эпитопами более чем одного биологического вида. В контексте настоящего изобретения полипептид по настоящему изобретению особым образом связывается со своей соответствующей целевой структурой. Предпочтительно, полипептид согласно настоящему изобретению содержит один паратоп на связывающий домен, который "специфически или иммуноспецифически связывается с", "(специфически или иммуноспецифически) распознает" или "(специфически или иммуноспецифически) взаимодействует со" своей соответствующей целевой структурой. В соответствии с настоящим изобретением это означает, что полипептид или его связывающий домен взаимодействует или (иммуно-)специфически взаимодействует с данным эпитопом на молекуле-мишени (антигене), например, CD3-эпсилон, и в определенных вариантах осуществления с данным эпитопом по меньшей мере на еще одной дополнительной молекуле, такой как вторая и/или третья молекула-мишень. Данное взаимодействие или ассоциация происходит чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией таких параметров с эпитопом на конкретной мишени, чем с альтернативными веществами (молекулами, не являющимися мишенями). Однако, вследствие сходства последовательностей между гомологичными белками разных биологических видов конструкция на основе антитела или связывающий домен, которые иммуноспецифически связываются со своей мишенью (например, мишенью человека), могут, однако, перекрестно взаимодействовать с гомологичными молекулами-мишенями разных биологических видов (например, от приматов, отличных от человека). Следовательно, термин "специфическое/иммуноспецифическое связывание" может предусматривать связывание конструкции на основе антитела или связывающего домена с эпитопами и/или структурно родственными эпитопами более чем одного биологического вида. Термин "(иммуно-)селективно связывается" исключает связывание со структурно родственными эпитопами в пределах одного биологического вида.

[43] В контексте настоящего изобретения термин "эпитоп" относится к части или области антигена, которая селективно распознается/иммуноспецифически распознается связывающей структурой, т. е. паратопом. "Эпитоп" является антигенным и, таким образом, термин эпитоп иногда также называется "антигенной структурой" или "антигенной детерминантой". Часть связывающего домена, которая связывается с эпитопом, называется паратопом. Полагают, что специфичное связывание осуществляется благодаря специфическим мотивам в аминокислотной последовательности связывающего домена и антигена. Таким образом, связывание достигается за счет их первичной, вторичной и/или третичной структуры, а также за счет потенциальных вторичных модификаций указанных структур. Специфическое взаимодействие паратопа с его антигенной детерминантой может приводить к простому связыванию указанного сайта с антигеном. В некоторых случаях специфическое взаимодействие может в качестве альтернативы или дополнительно приводить к инициации сигнала, например, вследствие индукции изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т. п.

[44] Эпитопы белковых антигенов делятся на две категории, конформационные эпитопы и линейные эпитопы, на основании их структуры и взаимодействия с паратопом. Конформационный эпитоп состоит из прерывистых частей аминокислотной последовательности антигена. Эти эпитопы взаимодействуют с паратопом за счет особенностей трехмерной поверхности и формы или третичной структуры (сворачивания) антигена. Способы определения конформации эпитопов включают без ограничения рентгеновскую кристаллографию, двумерную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (2D-ЯМР) и спектроскопию электронного парамагнитного резонанса (EPR) с сайт-направленным спин-мечением. Напротив, линейные эпитопы взаимодействуют с паратопом за счет своей первичной структуры. Линейный эпитоп образован непрерывной последовательностью аминокислот антигена и, как правило, содержит по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4, и чаще по меньшей мере 5, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7, например, от приблизительно 8 до приблизительно 10 аминокислот в уникальной последовательности.

[45] Способ картирования эпитопов для данного человеческого целевого белка описан следующим образом. Предварительно заданная область (непрерывный аминокислотный интервал) в пределах указанного данного человеческого целевого белка замещают/заменяют соответствующей областью паралога целевого белка (при условии, что связывающий домен не вступает в перекрестное взаимодействие с применяемым паралогом). Такие химеры мишени человека/паралога экспрессируются на поверхности клеток-хозяев (таких как клетки CHO). Связывание антитела или конструкции можно тестировать посредством FACS-анализа. Если связывание антитела или конструкции с химерной молекулой полностью нарушается или если наблюдается значительное уменьшение связывания, можно сделать вывод, что область мишени человека, которая была удалена из такой химерной молекулы, является релевантной для иммуноспецифического распознавания эпитоп-паратоп. Указанное уменьшение

связывания предпочтительно составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40% или 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60%, 70% или 80% и наиболее предпочтительно 90%, 95% или даже 100% по сравнению со связыванием с мишенью человека (дикого типа), где связывание с мишенью человека принято за 100%. В качестве альтернативы, описанный выше анализ картирования эпитопа можно модифицировать посредством введения одной или нескольких точечных мутаций в последовательность мишени человека. Такие точечные мутации могут, например, отражать различия между мишенью человека и ее паралогом.

[46] Дополнительный способ определения вклада конкретного остатка целевого антигена в распознавании конструкцией или связывающим доменом представляет собой аланиновое сканирование (см., например, Morrison KL & Weiss GA. *Curr Opin Chem Biol.* 2001 Jun;5(3):302-7), где каждый анализируемый остаток заменяют аланином, например, посредством сайт-направленного мутагенеза. Применение аланина обусловлено его небольшой химически инертной метильной функциональной группой, которая, тем не менее, имитирует эталонные конформации вторичной структуры, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда желательно сохранить размер остатков, подвергаемых мутации, можно применять крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин.

[47] Взаимодействие между связывающим доменом и эпитопом целевого антигена подразумевает, что связывающий домен проявляют заметную или значительную аффинность к эпитопу/целевому антигену и обычно не проявляют значительной аффинностью к белкам или антигенам, отличным от целевого антигена, несмотря на то, что выше обсуждалась перекрестная реактивность с гомологичными мишенями, например, от других биологических видов. "Значительная аффинность" предусматривает связывание с аффинностью (константой диссоциации, KD) $\leq 10^{-6}$ M. Предпочтительно связывание считается специфическим, когда аффинность связывания составляет $\leq 10^{-7}$ M, $\leq 10^{-8}$ M, $\leq 10^{-9}$ M, $\leq 10^{-10}$ M, или даже $\leq 10^{-11}$ M, или $\leq 10^{-12}$ M. Можно легко протестировать, взаимодействует ли связывающий домен (иммуно-)специфически с мишенью или связывается с ней, например, путем сравнения аффинности указанного связывающего домена с его желаемым целевым белком или антигеном с аффинностью указанного связывающего домена с нецелевыми белками или антигенами. Предпочтительно конструкция по настоящему изобретению не связывается в значительной степени с белками или антигенами, отличным от целевого антигена, если только какой-либо дополнительный связывающий(-ие) домен(-ы), направленный(-ые) на дополнительную мишень, преднамеренно не введен(-ы) в конструкцию по настоящему изобретению, и в таком случае настоящим изобретением также предусматривается связывание такого связывающего домена с его специфической мишенью.

[48] Подразумевается, что аффинность первого домена составляет ≤ 100 нМ, ≤ 90 нМ, ≤ 80 нМ, ≤ 70 нМ, ≤ 60 нМ, ≤ 50 нМ, ≤ 40 нМ, ≤ 30 нМ или ≤ 20 нМ. Такие значения предпочтительно измеряют в клеточном анализе, таком как анализ Скэтчарда. Также

хорошо известны другие способы определения аффинности. Такие значения предпочтительно измеряют в анализе поверхностного плазмонного резонанса, таком как анализ Biacore.

[49] Термин "не связывается в значительной степени" и "не связывается селективно" означает, что конструкция или связывающий домен по настоящему изобретению не связывается с белком или антигеном, отличным от указанного целевого антигена, когда указанный белок или антиген экспрессируется на поверхности клетки. Таким образом, конструкция проявляет реактивность, составляющую $\leq 30\%$, предпочтительно $\leq 20\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, особенно предпочтительно $\leq 9\%$, $\leq 8\%$, $\leq 7\%$, $\leq 6\%$, $\leq 5\%$, $\leq 4\%$, $\leq 3\%$, $\leq 2\%$ или $\leq 1\%$ с белками или антигенами, отличными от указанного целевого антигена (когда указанные белки или антигены экспрессируются на поверхности клетки), при этом связывание с указанным целевым антигеном соответственно принимают за 100%. "Реактивность" может, например, выражаться в значении аффинности (см. выше).

[50] Подразумевается, что конструкция по настоящему изобретению (и, более конкретно, домен, содержащий паратоп/связывающий домен, который связывается с указанным первым целевым антигеном) не связывается или не связывается в значительной степени с паралогами целевого антигена. Также подразумевается, что конструкция не связывается или не связывается в значительной степени с паралогами целевого антигена (человека или макака/яванского макака) на поверхности клетки-мишени.

[51] Пептидный линкер представляет собой $S(G4X)_n$ и $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Предпочтительно X выбран из аминокислот с полярными незаряженными боковыми цепями, а именно Q, T, N, и аминокислот с гидрофобными боковыми цепями, а именно A, V, I, L и M. В другом предпочтительном варианте осуществления X выбран из Q, T и N. Целое число n предпочтительно выбрано из любого целого числа в диапазоне от 1 до 18, от 1 до 16, от 1 до 15, от 1 до 14, от 1 до 13, от 1 до 12, от 1 до 11, от 1 до 10, от 1 до 9, от 1 до 8, от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 5, от 1 до 3, от 1 до 2, например, целых чисел 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 18, предпочтительно целых чисел 1, 3 и 6. Соответствующие линкерные последовательности определены в SEQ ID NO: 2-77. Предпочтительны линкеры с последовательностями под SEQ ID NO: 15, 34, 53 и 72, которые также описаны в данном документе ниже.

[52] Было замечено, что линкеры $(G4S)_n$ или $S(G4S)_n$ (где n имеет то же определение, что и указанное в данном документе выше), применяемые в контексте scFv в качестве стандартного пептидного линкера в данной области техники, а именно связывающие области VH и VL, склонны к расщеплению и, следовательно, ставят под угрозу стабильность таких молекул или молекул, содержащих соответствующие scFv. Замена указанного линкера G4S, т. е. указанного линкера $(G4S)_n$ или $S(G4S)_n$, линкером, определенным в данном документе, предпочтительно линкером $S(G4Q)_n$ или $(G4Q)_n$,

способствует уменьшению скорости расщепления (см. раздел "Примеры", например, пример 2, фигуру 5, таблицу 1). В более крупных молекулах, содержащих больше чем области VH и VL, соединенные линкером, также могут быть замещены другие линкеры, такие как, например, линкеры, которые соединяют связывающие домены, например, в диателе или (scFv)₂, таком как молекула ViTE®, и привести к дополнительному понижению скорости расщепления, как показано в разделе "Примеры". Более конкретно, из данных, полученных в результате оценки молекул ViTE®, было показано, что после инкубации в течение четырех недель при 40°C (имитирование двухлетнего хранения жидкости при 4°C) процент низкомолекулярных (LMW) разновидностей, измеренный с помощью капиллярного электрофореза в восстанавливающих условиях (rCE-SDS) (в качестве предпочтительного средства для оценки скорости расщепления), находился в диапазоне от 16,6% до 24,1% для двух иллюстративных молекул ViTE®. В зависимости от образующихся LMW фрагментов может потенциально подвергаться влиянию фармакокинетика молекул ViTE, такая как наблюдаемый период полужизни *in vivo* или эффективность и безопасность молекул ViTE, что понижает полезность для пациентов. Для того, чтобы лучше понять факторы, которые способствуют наблюдаемым уровням расщепления, были созданы иллюстративные молекулы ViTE (нацеленные на PSMA и CD33) соответственно со следующими модификациями: линкер G4Q (по сравнению с линкером G4S в стандартных молекулах ViTE HLE), стабилизированный связывающий CD3 домен (по сравнению со стандартным связывающим CD3 доменом), введение сконструированного Cys-зажим (по сравнению с вариантом без Cys-зажима) в пределах связывающего CD3 домена и/или удаление определенных D-P и шарнирных сайтов в одноцепочечных Fc (scFc) (по сравнению со стандартным scFc). Все варианты тестировали в отношении их активности *in vitro* по сравнению с эталонными контролями для определения влияния вариантов последовательностей на эффективность. Кроме того, варианты молекул ViTE инкубировали в течение четырех недель при 40°C и с помощью rCE-SDS отслеживали общий процент LMW разновидностей. Для отслеживания сайт-специфического расщепления применяли пептидное картирование. Можно было показать, что введенные модификации значительно уменьшали общее расщепление (введение линкеров G4Q снижало процент LMW на 7,1%). Комбинации таких модификаций показали, что может быть значительно уменьшено общее расщепление молекул ViTE после термического разрушения. Кроме того, понижению расщепления в линкерных доменах способствуют все из стабилизированного связывающего CD3 домена, вставки линкеров G4Q и модификаций Cys-зажима CD3. Соответственно, можно продемонстрировать, что линкеры, которые определены в данном документе, а также дополнительные модификации понижают появление LMW, образующихся вследствие расщепления, т. е. уменьшается скорость расщепления. Таким образом, жидкий состав с полипептидами или полипептидными конструкциями по настоящему изобретению является подходящим опцией вследствие понижения скорости расщепления.

[53] Ниже в данном документе дополнительно указано, какие линкеры должны

иметь форму линкеров, которые определены в данном документе, для улучшения стабильности данного полипептида или полипептида за счет уменьшения скорости расщепления, включая не только связывающие scFv домены, но также домены, продлевающие период полужизни, которые могут быть частью полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению. Таким образом, и другими словами, настоящее изобретение относится к одноцепочечному полипептиду или одноцепочечной полипептидной конструкции, содержащим первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из S(G4X)_n и (G4X)_n, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20, и при этом указанный линкер замещает линкер S(G4S)_n и (G4S)_n.

[54] В предпочтительном варианте осуществления полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению целое число n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Целое число n предпочтительно равняется 2, 3, 4, 5 или 6 или, более предпочтительно, 1, 3 или 6.

[55] В соответствии с настоящим изобретением X в S(G4X)_n или (G4X)_n предпочтительно представляет собой Q. Таким образом, пептидный линкер представляет собой S(G4Q)_n или (G4Q)_n. Во всем настоящем изобретении, как описано в данном документе, аминокислота Q является предпочтительной аминокислотой для X. Например, линкер может представлять собой S(G4Q), S(G4Q)₃, S(G4Q)₆ или (G4Q), (G4Q)₃ или (G4Q)₆.

[56] В предпочтительном варианте осуществления пептидный линкер полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению представляет собой S(G4X)_n или (G4X)_n, n равняется 3, и X представляет собой Q. Следовательно, пептидный линкер характеризуется форматом (G4Q)₃ (SEQ ID NO: 15) или S(G4Q)₃.

[57] В соответствии с настоящим изобретением полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере один дополнительный связывающий домен, связывающийся с целевым антигеном. Как указано выше в данном документе, полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере один дополнительный домен, связывающий целевой антиген, и, таким образом, представляет собой по меньшей мере биспецифическую молекулу. Согласно одному варианту осуществления полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляет собой "одноцепочечную конструкцию" или "одноцепочечный полипептид". В случае дополнительного связывающего домена также подразумевается, что либо первый связывающий, либо дополнительный (также называемый "вторым"), либо оба связывающих домена могут иметь формат "одноцепочечного Fv" (scFv). Хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов посредством искусственного линкера, как описано выше, который позволяет им

образовывать единую белковую цепь, в которой участки VL и VH спариваются с образованием моновалентной молекулы; см., например, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). Эти фрагменты антител получают с применением общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты оценивают в отношении функции таким же образом, как полноразмерные антитела или IgG. Таким образом, одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) представляет собой слитый белок на основе переменных областей тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) иммуноглобулинов, обычно и в соответствии с настоящим изобретением соединенных коротким линкерным пептидом. Линкер обычно богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или, кроме того, треонином для обеспечения растворимости и может соединять N-конец VH с C-концом VL или vice versa. Этот белок сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление константных областей и введение линкера.

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

[59] Бивалентные (также называемые двухвалентными) или биспецифические одноцепочечные переменные фрагменты (би-scFv или ди-scFv) в формате (scFv)₂ могут быть сконструированы путем соединения двух молекул scFv (с линкерами, описанными в данном документе). Соединение можно осуществлять путем получения одной полипептидной цепи с двумя областями VH и двумя областями VL, в результате чего образуются тандемные scFv (см., например, Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244). Другой возможностью является создание молекул scFv с линкерными пептидами, которые являются слишком короткими для того, чтобы две переменные области сворачивались вместе (например, приблизительно пять аминокислот; менее 12 аминокислот), что вынуждает scFv димеризоваться. В таком случае VH и VL связывающего домена (связывающегося либо с первым, либо с дополнительным целевым антигеном) не связаны непосредственно через пептидный линкер. Таким образом, VH первого домена, связывающего целевой антиген, может, например, быть слита с VL дополнительного домена, связывающего целевой антиген, через пептидный линкер, который определен в данном документе, и VH дополнительного домена, связывающего целевой антиген, слита с VL первого домена, связывающего целевой антиген, через такой пептидный линкер. Этот тип известен как диатела (см., например, Hollinger, Philipp et al., (July 1993) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

90 (14): 6444-8.). В данном документе подразумевается, что в таком сценарии первый домен, связывающий целевой антиген, в основном варианте осуществления содержит только половину связывающего домена для указанного первого целевого антигена, например, область VH, в то время как остальная часть указанного связывающего домена содержит половину связывающего домена для второго целевого антигена, например, область VL, что в соответствии с настоящим изобретением относится к полипептиду или полипептидным конструкциям, содержащим по меньшей мере два связывающих домена, где указанные связывающие домены являются такими, как определено в данном документе, а именно имеют область VH и VL и содержат по меньшей мере один пептидный линкер, соединяющий области VH и VL, как определено в данном документе, а именно, пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20.

[60] В соответствии с настоящим изобретением по меньшей мере один дополнительный домен, связывающий целевой антиген, содержит те же компоненты, что и первый домен, связывающий целевой антиген. В соответствии с данным вариантом осуществления полипептид или полипептидная конструкция содержит два связывающих домена, каждый из которых имеет формат VH/VL-пептидный линкер-VH/VL. Как указано выше, соответствующие полипептиды или полипептидные конструкции предусматривают, например, диатела и молекулы (scFv)₂. В данном документе подразумевается, что обозначение VH/VL-пептидный линкер-VH/VL означает, что охватываются обе конфигурации. А именно, настоящим изобретением охватывается, в порядке от аминоконца к карбоксильному концу, формат VH-пептидный линкер-VL и VL-пептидный линкер-VH.

[61] В соответствии с настоящим изобретением каждый домен, связывающий целевой антиген, связывается с одним целевым антигеном. В данном варианте осуществления каждый связывающий домен содержит все компоненты, обеспечивающие связывание только с одним целевым антигеном, следовательно, каждый связывающий домен содержит область VH и VL. Другими словами, переменная область VH и VL одного домена, связывающего целевой антиген, связывается с мишенью, где с мишенью связывается и переменная область VH и VL указанного по меньшей мере одного домена, связывающего дополнительный целевой антиген. Соответственно, данный вариант осуществления не распространяется на биспецифическое диатело, в котором два scFv димеризуются с образованием двух связывающих доменов в результате указанной димеризации двух полипептидных цепей, которые определены в основном варианте осуществления. Вместо этого предпочтительно, чтобы полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляли собой (scFv)₂. Представленные далее варианты осуществления относятся к разным форматам основанных на scFv полипептидов или полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением. Во всех таких вариантах осуществления и в соответствии с настоящим

изобретением по меньшей мере один связывающий домен характеризуется присутствием линкера, который определен в данном документе, а именно указанного пептидного линкера, который содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20, и его предпочтительных вариантов осуществления, изложенных в данном документе выше. Как также указано в данном документе выше, указанные $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$ заменяют $S(G4S)_n$ или $(G4S)_n$ в указанных разных форматах полипептидов или полипептидных конструкций, основанных на scFv, которые описаны далее. Более того, предпочтительно, чтобы указанный линкер содержали более двух, трех или, более предпочтительно, все связывающие домены, содержащиеся в полипептиде или полипептидной конструкции по настоящему изобретению. Как указано в данном документе выше, соответствующие полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению проявляют пониженную скорость расщепления по сравнению с соответствующими, т. е. такими же, полипептидом или полипептидной конструкцией с известными из уровня техники серин/глициновыми линкерами.

[62] В предпочтительном варианте осуществления полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL). Данный вариант осуществления относится к одноцепочечному полипептиду, содержащему два связывающих домена, где один или оба пептидных линкера являются такими, как определено в данном документе выше, а именно указанный пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Также, как указано в данном документе выше, пептидный линкер предпочтительно представляет собой $(G4Q)_3$, предпочтительно оба пептидных линкера в пределах связывающего домена представляют собой $(G4Q)_3$. Другими словами, связывающий домен 1 и/или связывающий домен 2 содержат переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20, т. е. связывающий домен, который определен в данном документе выше. Как понимают в данном документе, признак в скобках, т. е. (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL), определяет структуру связывающего(-их) домена(-ов).

[63] Предпочтительно первый связывающий домен, но также указанный по меньшей мере один дополнительный связывающий домен связывается с антигеном клеточной поверхности в качестве целевого антигена. Термин "антиген клеточной поверхности", применяемый в данном документе, обозначает молекулу, которая экспонирована на поверхности клетки. В большинстве случаев такая молекула будет располагаться внутри или на плазматической мембране клетки таким образом, чтобы по меньшей мере часть данной молекулы оставалась доступной извне клетки в третичной

форме. Неограничивающим примером молекулы клеточной поверхности, которая расположена в плазматической мембране, является трансмембранный белок, содержащий в своей третичной конформации области гидрофильности и гидрофобности. В данном случае по меньшей мере одна гидрофобная область позволяет молекуле клеточной поверхности погружаться или внедряться в гидрофобную плазматическую мембрану клетки, в то время как гидрофильные области простираются по обе стороны от плазматической мембраны в цитоплазму и внеклеточное пространство соответственно. Неограничивающими примерами молекул клеточной поверхности, которые расположены на плазматической мембране, являются белки, которые были модифицированы по цистеиновому остатку так, чтобы они несли пальмитоильную группу, белки, модифицированные по С-концевому цистеиновому остатку так, чтобы они несли фарнезилльную группу, или белки, которые были модифицированы на С-конце так, чтобы они несли гликозилфосфатидилинозитольный ("GPI") якорь.

[64] Согласно одному варианту осуществления связывающих доменов, содержащих описанные в данном документе паратопы, VH-область находится на N-конце относительно линкера, и VL-область находится на С-конце относительно линкера. Другими словами, в одном варианте осуществления связывающих доменов, содержащих описанные в данном документе паратопы, scFv содержит от N-конца к С-концу: VH-линкер-VL. В соответствии с настоящим изобретением связывающие домены, содержащие описанные в данном документе паратопы конструкции, соединены через пептидный линкер, который определен в данном документе согласно настоящему изобретению. Конструкция может, например, содержать домены в порядке (от N-конца к С-концу) один связывающий домен-линкер-дополнительный связывающий домен. Также возможен и обратный порядок (дополнительный связывающий домен-линкер-первый связывающий домен).

[65] В соответствии с настоящим изобретением указанные полипептид, или полипептид, или полипептидная конструкция содержит: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL).

[66] В предпочтительном варианте осуществления полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению С-концевой связывающий домен связывается с CD3, и где указанный(-ые) оставшийся(-иеся) N-концевой(-ые) связывающий(-ие) домен(-ы) связывается/связываются с антигеном клеточной поверхности. Предпочтительно полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляет собой рекрутер Т-клеток. Соответственно, предпочтительно, чтобы полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержали по меньшей мере связывающий CD3 домен и домен, связывающий антиген клеточной поверхности (который предпочтительно представляет собой опухолевой антиген), как определено в данном документе ниже. Следовательно, в соответствии с настоящим изобретением указанные полипептид, или полипептид, или

полипептидная конструкция содержат (предпочтительно в порядке от аминоконца к карбоксильному концу): связывающий домен 1 (домен, связывающий опухолевый антиген: VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (связывающий CD3 домен: VH/VL-пептидный линкер-VH/VL), где связывающий домен 1 связывается с антигеном клеточной поверхности, предпочтительно с опухолевым антигеном, и связывающий домен 2 связывается с CD3, предпочтительно с человеческим CD3, более предпочтительно с человеческим CD3-эпсилон или связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-связывающий домен 3 (связывающий CD3 домен: VH/VL-пептидный линкер-VH/VL); где связывающий домен 1 и 2 связываются с одним и тем же или разными антигенами клеточной поверхности, предпочтительно с одним и тем же или разными опухолевыми антигенами, а связывающий домен 3 связывается с CD3, предпочтительно с человеческим CD3, более предпочтительно с человеческим CD3-эпсилон. Предпочтительно, связывающий домен 2 соединен со связывающим доменом 3 через линкер, как определено в данном документе, в форме: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL).

[67] Как указано в данном документе выше, полипептидная конструкция по настоящему изобретению предпочтительно содержит связывающий домен, который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки. "CD3" (кластер дифференцировки 3) представляет собой корецептор Т-клеток, состоящий из четырех цепей. У млекопитающих белковый комплекс CD3 содержит CD3 γ -(гамма)-цепь, CD3 δ -(дельта)-цепь и две CD3 ϵ -(эпсилон)-цепи. Эти четыре цепи связываются с Т-клеточным рецептором (TCR) и так называемой ζ (дзета)-цепью с образованием "комплекса Т-клеточного рецептора" и генерацией сигнала активации в Т-лимфоцитах. Цепи CD3 γ -(гамма), CD3 δ -(дельта) и CD3 ϵ -(эпсилон) представляют собой высокородственные белки клеточной поверхности суперсемейства иммуноглобулинов, и каждая содержит одиночный внеклеточный домен иммуноглобулина. Внутриклеточные хвосты молекул CD3 содержат единый консервативный мотив, известный как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM), который является ключевым для функции сигнального пути TCR. Молекула CD3-эпсилон представляет собой полипептид, который у человека кодируется геном CD3-эпсилон, который расположен на хромосоме 11. В контексте настоящего изобретения под CD3 понимают белковый комплекс и корецептор Т-клеток, который участвует в активации как цитотоксических Т-клеток (наивных CD8⁺ Т-клеток), так и Т-хелперных клеток (наивных CD4⁺ Т-клеток). Как правило, он состоит из четырех отдельных цепей. Особенно у млекопитающих данный комплекс содержит CD3 γ -цепь, CD3 δ -цепь и две CD3 ϵ -цепи. Такие цепи связываются с Т-клеточным рецептором (TCR) и ζ -цепью (дзета-цепью) с генерацией сигнала активации в Т-лимфоцитах. Молекулы TCR, ζ -цепи и CD3 вместе составляют комплекс TCR.

[68] Перенаправленный лизис клеток-мишеней посредством рекрутирования Т-

клеток с помощью конструкции, которая связывается с CD3 на Т-клетке и с белком-мишенью на клетке-мишени, обычно предусматривает образование цитолитических синапсов и доставку перфорина и гранзимов. Рекрутированные Т-клетки способны последовательно осуществлять лизис клеток-мишеней и на них не влияют механизмы уклонения от иммунологического надзора, препятствующие процессингу и презентации пептидных антигенов или клональной дифференцировке Т-клеток; см., например, WO 2007/042261.

[69] Цитотоксичность, опосредованную данными конструкциями опухолевый антиген x CD3, можно измерять различными способами. "Полумаксимальная эффективная концентрация" (EC50) обычно применяется в качестве меры эффективности биологически активной молекулы, такой как конструкция по настоящему изобретению. Она может быть выражена в молярных единицах. В настоящем случае измерения цитотоксичности значение EC50 относится к концентрации конструкции, индуцирующей цитотоксический ответ (лизис клеток-мишеней), находящийся посередине между исходным уровнем и максимумом. Эффекторные клетки в анализе цитотоксичности могут, например, представлять собой, например, стимулированные (человеческие) обогащенные CD8-положительные Т-клетки или нестимулированные (человеческие) мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). Как правило, можно ожидать, что значение EC50 будет ниже, когда стимулированные/обогащенные CD8+ Т-клетки применяются в качестве эффекторных клеток по сравнению с нестимулированными PBMC. Если клетки-мишени получены от макака либо экспрессируют данный опухолевый антиген макака или трансфицированы им, эффекторные клетки также должны быть получены от макака, как например в случае линии Т-клеток макака, например, 4119LnPx. Клетки-мишени должны экспрессировать указанный опухолевый антиген на клеточной поверхности. Клетки-мишени могут представлять собой линию клеток (таких как клетки CHO), стабильно или временно трансфицированных указанным опухолевым антигеном. Альтернативно, клетки-мишени могут представлять собой линию положительных по опухолевому антигену встречающихся в природе клеток-экспрессоров, такую как линии человеческих раковых клеток. Обычно ожидается, что значения EC50 будут ниже при применении клеток-мишеней, которые экспрессируют более высокие уровни указанного опухолевого антигена на клеточной поверхности по сравнению с клетками-мишенями, характеризующимися более низкой скоростью экспрессии мишени.

[70] Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (E:T) в анализе цитотоксичности обычно составляет приблизительно 10:1, но также может варьироваться. Цитотоксическую активность конструкций опухолевый антиген x CD3 можно измерить в анализе с высвобождением хрома 51 (например, со временем инкубации, составляющим приблизительно 18 часов) или в анализе цитотоксичности на основе FACS (например, со временем инкубации, составляющим приблизительно 48 часов). Также подразумеваются модификации времени инкубации (цитотоксической реакции). Другие способы определения цитотоксичности хорошо известны и включают МТТ- или МТS-анализы,

анализы на основе АТФ, включая билюминесцентный анализ, анализ с сульфородаминоом В (SRB), анализ WST, клоногенный анализ и методику ECIS.

[71] Согласно одному варианту осуществления цитотоксическую активность, опосредованную конструкциями опухолевого антигена х CD3 по настоящему изобретению, измеряют в клеточном анализе цитотоксичности. Ее также можно измерять в анализе с высвобождением хрома 51. Подразумевается, что значение EC50 конструкций по настоящему изобретению составляет ≤ 300 пМ, ≤ 280 пМ, ≤ 260 пМ, ≤ 250 пМ, ≤ 240 пМ, ≤ 220 пМ, ≤ 200 пМ, ≤ 180 пМ, ≤ 160 пМ, ≤ 150 пМ, ≤ 140 пМ, ≤ 120 пМ, ≤ 100 пМ, ≤ 90 пМ, ≤ 80 пМ, ≤ 70 пМ, ≤ 60 пМ, ≤ 50 пМ, ≤ 40 пМ, ≤ 30 пМ, ≤ 20 пМ, ≤ 15 пМ, ≤ 10 пМ или ≤ 5 пМ.

[72] Приведенные выше значения EC50 могут быть измерены в разных анализах и при разных условиях. Например, когда в качестве эффекторных клеток применяют человеческие РВМС и в качестве клеток-мишеней применяют клетки, трансфицированные опухолевым антигеном, такие как клетки СНО, подразумевается, что значение EC50 конструкции опухолевого антигена х CD3 составляет ≤ 500 пМ, ≤ 400 пМ, ≤ 300 пМ, ≤ 280 пМ, ≤ 260 пМ, ≤ 250 пМ, ≤ 240 пМ, ≤ 220 пМ, ≤ 200 пМ, ≤ 180 пМ, ≤ 160 пМ, ≤ 150 пМ, ≤ 140 пМ, ≤ 120 пМ, ≤ 100 пМ, ≤ 90 пМ, ≤ 80 пМ, ≤ 70 пМ, ≤ 60 пМ, ≤ 50 пМ, ≤ 40 пМ, ≤ 30 пМ, ≤ 20 пМ, ≤ 15 пМ, ≤ 10 пМ или ≤ 5 пМ. Когда в качестве эффекторных клеток применяют человеческие РВМС и когда клетки-мишени представляют собой линию CLDN6-положительных клеток, например, подразумевается, что значение EC50 конструкции CLDN6 х CD3 составляет ≤ 300 пМ, ≤ 280 пМ, ≤ 260 пМ, ≤ 250 пМ, ≤ 240 пМ, ≤ 220 пМ, ≤ 200 пМ, ≤ 180 пМ, ≤ 160 пМ, ≤ 150 пМ, ≤ 140 пМ, ≤ 120 пМ, ≤ 100 пМ, ≤ 90 пМ, ≤ 80 пМ, ≤ 70 пМ, ≤ 60 пМ, ≤ 50 пМ, ≤ 40 пМ, ≤ 30 пМ, ≤ 20 пМ, ≤ 15 пМ, ≤ 10 пМ или ≤ 5 пМ.

[73] Согласно одному варианту осуществления опухолевые полипептиды/полипептидные конструкции антигена х CD3 по настоящему изобретению не индуцируют/опосредуют лизис или фактически не индуцируют/опосредуют лизис клеток, которые не экспрессируют указанный данный опухолевым антигеном на своей поверхности (отрицательные по опухолевому антигену клетки), такие как клетки СНО. Термин "не индуцируют лизис", "фактически не индуцируют лизис", "не опосредуют лизис" или "фактически не опосредуют лизис" означает, что конструкция по настоящему изобретению не индуцирует или не опосредует лизис более чем 30%, предпочтительно не более 20%, более предпочтительно не более 10%, особенно предпочтительно не более 9%, 8%, 7%, 6% или 5% отрицательных по опухолевому антигену клеток, при этом лизис клеток-мишеней, экспрессирующих опухолевым антигеном (таких как клетки, трансформированные или трансфицированные указанным опухолевым антигеном, или линия встречающихся в природе клеток-экспрессоров, такая как линии человеческих раковых клеток), принимают за 100%. Это обычно соответствует концентрациям конструкции, составляющим не более 500 нМ. Измерение лизиса клеток является рутинной методикой. Более того, в настоящем описании приведены конкретные

инструкции для измерения лизиса клеток.

[74] Различие в цитотоксической активности между мономерной и димерной изоформами отдельных полипептидов/полипептидных конструкций опухолевый антиген х CD3 называют "расхождением в эффективности". Например, это расхождение в эффективности можно рассчитать как соотношение значений EC50 для мономерной и димерной формы молекулы. В одном из способов определения такого расхождения проводят 18-часовой анализ с высвобождением хрома 51 или 48-часовой анализ цитотоксичности на основе FACS, как описано в данном документе ниже, с очищенными мономерами и димерами конструкции. Эффекторными клетками представляют собой стимулированные обогащенные человеческие CD8⁺ Т-клетки или нестимулированные человеческие РВМС. Клетки-мишени представляют собой клетки СНО, трансфицированные человеческим опухолевым антигеном. Соотношение эффекторных и клеток-мишеней (Е:Т) составляет 10:1. Расхождения в эффективности конструкций опухолевый антиген х CD3 по настоящему изобретению составляет предпочтительно ≤ 5 , более предпочтительно ≤ 4 , еще более предпочтительно ≤ 3 , еще более предпочтительно ≤ 2 и наиболее предпочтительно ≤ 1 .

[75] Связывающий(-е) домен(-ы) полипептидной конструкции по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется/характеризуются межвидовой специфичностью для представителей отряда приматов класса млекопитающих, таких как макаки. Согласно одному варианту осуществления дополнительный(-е) связывающий(-е) домен(-ы), помимо связывания с опухолевым антигеном человека, будет(будут) также связываться с указанным опухолевым антигеном приматов, включая (без ограничения) приматов Нового Света (таких как *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* или *Saimiri sciureus*), приматов Старого Света (таких как бабуины и макаки), гиббонов, орангутанов и представителей *hominidae*, отличных от человека. Подразумевается, что домен, который связывается с человеческим CD3 на поверхности Т-клетки, по настоящему изобретению также связывается с по меньшей мере CD3 макака. Предпочтительным макаком является *Macaca fascicularis*. Также подразумевается *Macaca mulatta* (Rhesus). Полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит домен, который связывается с человеческим CD3-эпсилон на поверхности Т-клетки и по меньшей мере с CD3 макака.

[76] В одном варианте осуществления расхождение в аффинности конструкций согласно настоящему изобретению для связывания CD3 макака по сравнению с человеческим CD3 [KD на CD3: KD hu CD3] (как определено, например, с помощью *ViaCore* или анализа Скэтчарда) составляет от 0,01 до 100, предпочтительно от 0,1 до 10, более предпочтительно от 0,2 до 5, более предпочтительно от 0,3 до 4, еще более предпочтительно от 0,5 до 3 или от 0,5 до 2,5 и наиболее предпочтительно от 0,5 до 1.

[77] Как подробно описано в данном документе выше, указанный связывающий домен полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению связывается с человеческим CD3-эпсилон (или человеческим CD3-эпсилон на

поверхности Т-клетки) и предпочтительно с CD3-эпсилон Callithrix jacchus или Saimiri sciureus. Более конкретно, указанный домен связывается с внеклеточным эпитопом человеческого CD3-эпсилон. Также подразумевается, что указанный домен связывается с внеклеточным эпитопом эпсилон-цепи CD3 человека и Масаса. Указанный внеклеточный эпитоп CD3-эпсилон содержится в пределах аминокислотных остатков 1-27 внеклеточного человеческого домена CD3-эпсилон (см. SEQ ID NO: 847; аминокислотные остатки 1-27 в SEQ ID NO: 848). Еще более конкретно, эпитоп содержит по меньшей мере аминокислотную последовательность Gln-Asp-Gly-Asn-Glu. Callithrix jacchus представляет собой примата Нового Света, принадлежащего семейству Callitrichidae, тогда как Saimiri sciureus представляет собой примата Нового Света, принадлежащего семейству Cebidae. Связывающие молекулы, обладающие такими характеристиками, подробно описаны в WO 2008/119567.

[78] Антитела или биспецифические конструкции, направленные против (человеческого) CD3 или селективно и предпочтительно специфически против CD3-эпсилон, известны в данной области техники, и их CDR, последовательности VH и VL могут служить основой для связывающего домена полипептидной конструкции по настоящему изобретению. Например, Kung et al. сообщали в 1979 году о разработке ОКТЗ (Ortho Kung T3), первого mAb, распознающего CD3 (конкретно, эпсилон-цепь CD3) на поверхности Т-клеток человека. ОКТЗ (муромонаб) было первым моноклональным антителом мышиноного происхождения, которое стало доступным для терапии у людей. Более новые моноклональные антитела к CD3 включают отеликсизумаб (TRX4), теплизумаб (MGA031), форалумаб и визилизумаб, все из которых нацеливаются на эпсилон-цепь CD3. Также разрабатываются и (пре-)клинически тестируются биспецифические конструкции, направленные против (раковой) мишени и CD3, и их связывающий CD3 домен (CDR, VH, VL) может служить основой для второго связывающего домена конструкции по настоящему изобретению. Примеры включают без ограничения блинатумаб, солитомаб (MT110, AMG 110), катумаксомаб, дувортуксизумаб, эртумаксомаб, мосунетузумаб, FBTA05 (Bi20, TPBs05), CEA-TCB (RG7802, RO6958688), AFM11 и MGD006 (S80880). Другие примеры связывающих CD3 доменов раскрыты, например, в US 7994289 B2, US 7728114 B2, US 7381803 B1, US 6706265 B1.

[79] Предпочтительные комбинации последовательностей от CDR-L1 до CDR-L3 области VL и предпочтительные комбинации последовательностей от CDR-H1 до CDR-H3 области VH связывающего CD3 домена перечислены в приведенном ниже перечне.

CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
GSSTGAVTSGYYPN	GTKFLAP	ALWYSNRWW
RSSTGAVTSGYYPN	ATDMRPS	ALWYSNRWW
GSSTGAVTSGNYPN	GTKFLAP	VLWYSNRWW
ASSTGAVTSGNYPN	GTKFLVP	TLWYSNRWW

RSSTGAVTTSNYAN	GTNKRAP	ALWYSNLWV
CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
IYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKS	HGNFGNSYVSFFAY
KYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKD	HGNFGNSYISYWAY
SYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKG	HGNFGNSYLSFWAY
RYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKG	HGNFGNSYLSYFAY
VYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKK	HGNFGNSYLSWWAY
KYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKS	HGNFGNSYTSYYAY
GYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKE	HRNFGNSYLSWFAY
VYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKK	HGNFGNSYISWWAY
SYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKG	HGNFGNSYVSWWAY
KYAIN	RIRSKYNNYATYYADQVKD	HANFGNSYISYWAY
TYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKD	HGNFGNSYVSWFAY

[80] Предпочтительно, любая из перечисленных выше комбинаций из комбинаций от CDR-L1 до CDR-L3 комбинируется с любой из перечисленных выше комбинаций от CDR-H1 до CDR-H3 как часть связывающего домена, связывающегося с внеклеточной человеческой цепью CD3ε. Другими словами, область VL содержит или состоит из последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 в указанном порядке,

GSSTGAVTSGYYPN, GTKFLAP, ALWYSNRWV;
 RSSTGAVTSGYYPN, ATDMRPS, ALWYSNRWV;
 GSSTGAVTSGNYPN, GTKFLAP, VLWYSNRWV;
 ASSTGAVTSGNYPN, GTKFLVP, TLWYSNRWV; или
 RSSTGAVTTSNYAN, GTNKRAP, ALWYSNLWV; и

область VL содержит или состоит из последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 в указанном порядке,

IYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKS, HGNFGNSYVSFFAY;
 KYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKD, HGNFGNSYISYWAY;
 SYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKG, HGNFGNSYLSFWAY;
 RYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKG, HGNFGNSYLSYFAY;
 VYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKK, HGNFGNSYLSWWAY;
 KYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKS, HGNFGNSYTSYYAY;
 GYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKE, HRNFGNSYLSWFAY;
 VYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKK, HGNFGNSYISWWAY;
 SYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKG, HGNFGNSYVSWWAY;
 KYAIN, RIRSKYNNYATYYADQVKD, HANFGNSYISYWAY; или
 TYAMN, RIRSKYNNYATYYADSVKD, HGNFGNSYVSWFAY.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительные комбинации последовательностей CDR областей VH и VL, перечисленных в порядке CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, определены под SEQ ID NO: 82 до 87, 88 до 93, 94 до 99, 100 до 105, 106 до 111, 112 до 117, 118 до 123, 124 до 129, 130 до 135, 136 до 141, 142 до 147, 148 до 153, 154 до 159, 160 до 165, 166 до 171, 172 до 177, 178 до 183, 184 до 189, 190 до 195, 196 до 201, 202 до 207, 208 до 213, 214 до 219 и 220 до 225.

Наиболее предпочтительно, чтобы область VL содержала комбинации CDR, которые отображены под SEQ ID NOs: 106 до 111; 112 до 117; 118 до 123; 124 до 129; 178 до 183; 184 до 189; 190 до 195; 196 до 201; 202 до 207; 208 до 213; 214 до 219; и 220 до 225; перечисленные в порядке последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3. Предпочтительно CDR имеют ориентацию от VH до VL, т. е. ориентация переменных областей имеет форму от VH к VL в направлении от N- к C-концу.

Предпочтительные комбинации последовательностей областей VH и VL связывающего CD3 домена, содержащихся в полипептиде или полипептидной конструкции по настоящему изобретению, представлены под SEQ ID NO (перечислены в порядке последовательности VH+VL): 550+551; 552+553; 554+555; 556+557; 558+559; 560+561; 562+563; 564+565; 566+567; 568+569; 570+571; 572+573; 574+575; 576+577; 578+579; 580+581; 582+583; 584+585; 586+587; 588+589; 590+591; 592+593; 594+595; 596+597.

Предпочтительные связывающие CD3 домены выбраны из SEQ ID NO: 558+559; 560+561; 562+563; 564+565; 582+583; 584+585; 586+587; 588+589; 590+591; 592+593; 594+595; и 596+597..

[81] В другом предпочтительном варианте осуществления линкер(-ы), соединяющий(-е) связывающие домены полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению содержит(-ат) или состоит(-ят) из S(G4X)_n или (G4X)_n, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Как указано в данном документе выше, преимущественно, если более одного из линкеров в полипептидах или полипептидных конструкциях по настоящему изобретению являются такими, как определено в данном документе выше. Следовательно, предпочтительно, чтобы линкеры, соединяющие связывающие домены, также были такими, как определено в данном документе выше. Наиболее предпочтительно, чтобы линкер(-ы), соединяющий(-е) связывающие домены, а также линкер(-ы), соединяющий(-е) переменные области VH и VL в пределах связывающих доменов, представлял(-и) собой линкеры S(G4Q)_n или (G4Q)_n, как определено в данном документе, где указанные линкеры заменяют линкеры, которые содержат серин вместо глутамина, т. е. линкеры S(G4S)_n или (G4S)_n.

[82] Предпочтительно указанный линкер, соединяющий связывающие домены полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению, представляет собой S(G4X)_n, n равно 1, и X представляет собой Q. Другими словами, линкер,

соединяющий предпочтительно все связывающие домены полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению, представляет собой S(G4Q) (SEQ ID NO: 34).

[83] В дополнительном предпочтительном варианте осуществления полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит домен, продлевающий период полужизни. Также подразумевается, что полипептидная конструкция по настоящему изобретению обладает, помимо своей функции связывания с указанным(-и) целевым(-ми) антигеном(-ами) (предпочтительно, когда полипептид или полипептидная конструкция содержит связывающий CD3 домен и по меньшей мере один дополнительный связывающий домен, связывающийся с опухолевым антигеном), дополнительной функцией. В этом формате конструкция может быть трифункциональной или мультифункциональной конструкцией за счет нацеливания на клетки-мишени посредством связывания опухолевого антигена, опосредования активности цитотоксических Т-клеток посредством связывания CD3 и обеспечения дополнительной функции, как например средства или домены для увеличения или продления периода полужизни в сыворотке крови, полностью функциональный или модифицированный константный Fc-домен, опосредующий цитотоксичность посредством рекрутирования эффекторных клеток, метка (флуоресцентная и т. д.), терапевтическое средство, такое как токсин или радионуклид и т. д.

[84] Примеры средств или доменов для продления периода полужизни в сыворотке крови полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению включают пептиды, белки или домены белков, которые слиты или иным образом присоединены к полипептидам/полипептидным конструкциям. Группа пептидов, белков или белковых доменов включает пептиды, связывающиеся с другими белками с предпочтительным фармакокинетическим профилем в организме человека, такими как сывороточный альбумин (см., WO 2009/127691). Альтернативная концепция таких пептидов, продлевающих период полужизни, предусматривает пептиды, связывающиеся с неонатальным Fc-рецептором (FcRn, см., WO 2007/098420), которые также можно применять в конструкциях по настоящему изобретению. Концепция присоединения более крупных доменов белков или полных белков предусматривает слияние с человеческим сывороточным альбумином, вариантами или мутантами человеческого сывороточного альбумина (см., WO 2011/051489, WO 2012/059486, WO 2012/150319, WO 2013/135896, WO 2014/072481, WO 2013/075066) или их доменами, а также слияние с константной областью (Fc-доменом) иммуноглобулина и ее вариантами. Такие варианты Fc-доменов называются доменами на основе Fc и могут быть, например, оптимизированными/модифицированными для обеспечения желаемого спаривания димеров или мультимеров для устранения способности связывания Fc-рецептора (например, чтобы избежать ADCC или CDC) или для других целей. Дополнительная концепция, известная из уровня техники, для продления периода полужизни веществ или молекул в организме человека, представляет собой пегилирование таких молекул (таких

как конструкции по настоящему изобретению).

[85] В одном варианте осуществления полипептиды/полипептидные конструкции согласно настоящему изобретению соединены (например, через пептидную связь) с партнером по слиянию (таким как белок, полипептид или пептид), например, для продлевания периода полужизни конструкции в сыворотке крови. Такие партнеры по слиянию могут быть выбраны из человеческого сывороточного альбумина ("HSA" или "HALB"), а также из вариантов его последовательности, пептидов, связывающихся с HSA, пептидов, связывающихся с FcRn ("FcRn BP"), или конструкций, содержащих (полученную из антитела) Fc-область. В целом, партнеры по слиянию могут быть соединены с N-концом или с C-концом конструкций согласно настоящему изобретению либо непосредственно (например, через пептидную связь), либо посредством пептидного линкера, такого как (GGGGQ)_n, (GGGGS)_n или GGGG (где "n" представляет собой целое число, равное 2 или больше, например 2, или 3, или 4). Конкретные подходящие пептидные линкеры обсуждаются выше.

[86] Предпочтительно, чтобы указанный домен, продлевающий период полужизни (домен HLE), содержал два полипептидных мономера или состоял из них, при этом каждый мономер содержал шарнир, домен CH2 и домен CH3, где указанные два полипептидных мономера были слиты друг с другом посредством пептидного линкера, содержащего в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: шарнир-CH2-CH3-пептидный линкер-шарнир-CH2-CH3. Предпочтительный полипептидный мономер указанного домена HLE содержит или состоит из последовательности под SEQ ID NO: 78 или 79; где последовательность целого домена HLE определена под SEQ ID NO: 849. Последовательность указанного мономера домена HLE предпочтительно модифицирована делецией мотива последовательности "DKTHT" на N-конце и/или заменой аминокислоты D в положении 55 в SEQ ID NO: 78 или 79 на аминокислоту E. Предпочтительно все модификации, т. е. делеция мотива DKTHT, а также указанные замены в положениях 55, присутствуют в каждом мономере домена HLE, которые слиты друг с другом через пептидный линкер. Предпочтительно, чтобы указанный пептидный линкер представлял собой (GGGGQ)_n или (GGGGS)_n (где "n" представляет собой целое число, равное 2 или больше, например, 2 или 3, или 4, или 5, или 6, предпочтительно 6). Особенно предпочтительным линкером является (G4Q)₆. Каждый из последних признаков/модификаций способствует дополнительному понижению скорости расщепления. Следовательно, комбинация (G4Q)₆ в качестве линкера, обеспечивающего слияние указанных мономеров домена HLE, модифицированного делецией мотива последовательности "DKTHT" на N-конце и заменой аминокислоты D в положении 55 в SEQ ID NO: 78 или 79 на аминокислоту E, является предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения (как в SEQ ID NO: 80 и 81). Соответствующий предпочтительный домен HLE содержит или состоит из последовательности, определенной под SEQ ID NO: 850.

[87] В соответствии с настоящим изобретением указанные полипептид или

полипептидная конструкция содержат в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-домен HLE. Домен HLE предпочтительно соединен с полипептидом или полипептидной конструкцией согласно настоящему изобретению посредством пептидного линкера, такого как (GGGGQ)_n, (GGGGS)_n или GGGG (где "n" представляет собой целое число, равное 2 или больше, например, 2, или 3, или 4). Более предпочтительно линкер представляет собой GGGG.

[88] Также в соответствии с настоящим изобретением указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-домен HLE.

[89] Дополнительно в соответствии с настоящим изобретением указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-домен HLE-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 4 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL), где связывающий домен 1 связывается с первым антигеном клеточной поверхности, связывающие домены 2 и 3 связываются с CD3, при этом связывающий домен 4 связывается со вторым антигеном клеточной поверхности. Дополнительно предпочтительно, чтобы пептидные линкеры в пределах связывающих доменов представляли собой (G4Q)₃, и пептидный линкер в пределах домена HLE представлял собой (G4Q)₆, линкер, соединяющий указанные связывающие домены, представлял собой S(G4Q), и при этом линкеры, соединяющие домен HLE со связывающими доменами, представляли собой линкеры G4. Еще дополнительно предпочтительно, чтобы домен HLE содержал или состоял из последовательности под SEQ ID NO: 850. Дополнительно предпочтительно, чтобы связывающие домены, которые связываются с CD3, содержали или состояли из последовательностей VH и VL, которые определены под SEQ ID NO: 582 и 583, 584 и 585, 586 и 587 или 588 и 589.

[90] В соответствии с настоящим изобретением линкеры, соединяющие домен HLE со связывающими доменами, представляют собой линкеры G4 в полипептиде или полипептидной конструкции по настоящему изобретению.

[91] Таким образом, в соответствии с вышеизложенным подразумевается, что полипептид или полипептидная конструкция согласно настоящему изобретению содержит одноцепочечный полипептид, который является по меньшей мере биспецифическим в отношении по меньшей мере одного связывающего домена, связывающегося с CD3, и по меньшей мере одного связывающего домена, связывающегося с антигеном клеточной поверхности, предпочтительно опухолевым антигеном, необязательно с доменом HLE, где указанный полипептид содержит или состоит из указанного в следующем порядке от N-конца к C-концу:

связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-пептидный линкер (G4)-Fc-мономер (часть домена HLE)-(G4Q)6 или-Fc-мономер (часть домена HLE);

VL (содержащий часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VH (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-пептидный линкер (SG4Q)-VL (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VH (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-пептидный линкер (SG4Q)-VH (содержащая часть домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-пептидный линкер (G4)-Fc-мономер (часть домена HLE)-(G4Q)6 или-Fc-мономер (часть домена HLE);

VL (содержащий часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VH (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-пептидный линкер (SG4Q)-VH (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-пептидный линкер (SG4Q)-VH (содержащая часть домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-пептидный линкер (G4)-Fc-мономер (часть домена HLE)-(G4Q)6 или-Fc-мономер (часть домена HLE) или

связывающий домен 1 (VL (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VH (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)) или (VH (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)))-**пептидный линкер (G4Q)-связывающий CD3 домен 1** (VH (содержащая часть первого домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть первого домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)))-**пептидный линкер (G4)-Fc-мономер (часть домена HLE)-(G4Q)6-Fc-мономер (часть домена HLE)-пептидный линкер (G4)-связывающий домен 2** ((VL (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VH (содержащая часть первого домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)) или (VH (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть второго домена, связывающего антиген клеточной поверхности/паратоп)))-**пептидный линкер (G4Q)-связывающий CD3 домен 2** (VH (содержащая часть второго домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп)-(G4Q)3-VL (содержащая часть второго домена, связывающего CD3-эпсилон/паратоп))).

[92] Как видно из вышеизложенного, ориентация последовательности областей VH и VL связывающего(-их) домена(-ов) антигена клеточной поверхности может

представлять собой VH-VL или VL-VH. Предпочтительно антиген клеточной поверхности представляет собой опухолевый антиген, как подробно описано в данном документе ниже. Последовательности домена HLE, состоящие из Fc-мономеров и соединительных линкеров, как подробно описано в данном документе, предпочтительно выбраны из последовательностей, определенных под SEQ ID NO: 80, 81, 72 соответственно, где предпочтительная последовательность домена HLE является такой, которая определена под SEQ ID NO: 850. Два связывающих CD3 домена полипептидной конструкции по пункту i) предпочтительно представляют собой те же связывающие CD3 домены, такие как, предпочтительно, связывающий CD3 домен с последовательностями областей VH и VL под SEQ ID NO: 582+583, 584+585, 586+587 и 588+589; предпочтительно связывающий CD3 домен, определенный под SEQ ID NO: 722 до 725, где 724 и 725 даже более предпочтительны, поскольку они содержат линкер (G4Q)₃, соединяющий области VH и VL. Хотя в указанных положениях предпочтительны пептидные линкеры (SG4Q), они также могут быть замещены линкерами (G4Q) или линкерами SG4S.

[93] В дополнительном предпочтительном варианте осуществления, где область VL предшествует области VH в антигене клеточной поверхности, предпочтительно в домене, связывающем опухолевый антиген, в полипептиде или полипептидной конструкции по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы аминокислоты "EI" присутствовали до области VL и перед линкером, соединяющим VH с областью VL, в качестве дополнительного средства уменьшения скорости расщепления полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению. Перечень последовательностей включает соответствующие связывающие домены по отдельности или как часть более длинных полипептидов или полипептидных конструкций по настоящему изобретению.

[94] Ковалентные модификации полипептидов/полипептидных конструкций также включены в объем настоящего изобретения и в целом, но не в каждом случае, осуществляются посттрансляционно. Например, несколько типов ковалентных модификаций конструкции вводят в молекулу посредством проведения реакции между конкретными аминокислотными остатками конструкции и органическим дериватирующим средством, которое способно вступать в реакцию с выбранными боковыми цепями или с N- или C-концевыми остатками. Дериватизация бифункциональными средствами применима для перекрестного сшивания конструкций по настоящему изобретению с нерастворимой в воде матрицей-подложкой или поверхностью для применения в ряде способов. Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто дезамидируют до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков. В качестве альтернативы эти остатки дезамидируют в умеренно кислотных условиях. Любая форма этих остатков находится в пределах объема настоящего изобретения. Другие модификации включают гидроксильное пролила и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α -аминогрупп лизина, аргинина и гистидина боковых цепей (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86),

ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[95] Другой тип ковалентной модификации конструкций, включенных в объем настоящего изобретения, предусматривает изменение паттерна гликозилирования белка. Как известно из уровня техники, паттерны гликозилирования могут зависеть как от последовательности белка (например, от присутствия или отсутствия конкретных аминокислотных остатков для гликозилирования, обсуждаемых ниже), так и от клетки-хозяина или организма, в которых продуцируется белок. Конкретные системы экспрессии обсуждаются ниже. Гликозилирование полипептидов как правило является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное гликозилирование относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагинового остатка. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, за исключением пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров, представляющих собой N-ацетилгалактозамин, галактозу или ксилозу, к гидроксиаминокислоте, наиболее часто серину или треонину, хотя также можно применять 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[96] Добавление сайтов гликозилирования в конструкцию в целях удобства осуществляют путем изменения аминокислотной последовательности так, чтобы она содержала одну или несколько из вышеописанных трипептидных последовательностей (в случае сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение также можно осуществлять посредством добавления одного или нескольких сериновых или треониновых остатков в исходную последовательность или замены на них (в случае сайтов O-связанного гликозилирования). Для удобства аминокислотную последовательность конструкции можно изменить посредством изменений на уровне ДНК, в частности, путем введений мутаций в ДНК, кодирующую полипептид, в предварительно выбранных основаниях, вследствие чего получают кодоны, которые будут транслироваться в желаемые аминокислоты.

[97] Другим средством увеличения числа углеводных фрагментов в конструкции является химическое или ферментативное сочетание гликозидов с белком. Эти процедуры являются преимущественными по той причине, что они не требуют продуцирования белка в клетке-хозяине, которая обладает способностями к гликозилированию для обеспечения N- и O-связанного гликозилирования. В зависимости от применяемого вида сочетания сахар(сахара) может(могут) быть присоединен(-ы) к (a) аргинину и гистидину, (b) свободным карбоксильным группам, (c) свободным сульфгидрильным группам, как, например, к группам цистеина, (d) свободным гидроксильным группам, как, например, к группам серина, треонина или гидроксипролина, (e) ароматическим остаткам, как,

например, к остаткам фенилаланина, тирозина или триптофана, или (f) амидной группе глутамина. Эти способы описаны в WO 87/05330 и в Aplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306.

[98] Удаление углеводных фрагментов, присутствующих в исходной конструкции, можно осуществлять химическим или ферментативным способом. Химическое дегликозилирование требует воздействия на белок соединения, представляющего собой трифторметансульфоновую кислоту, или эквивалентного соединения. Такая обработка приводит к расщеплению большинства или всех сахаров, за исключением соединяющего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), тогда как полипептид остается интактным. Химическое дегликозилирование описано в Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 и в Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131. Ферментативное расщепление углеводных фрагментов в полипептидах может быть достигнуто путем применения ряда эндо- и экзогликозидаз, как описано в Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350. Гликозилирование в потенциальных сайтах гликозилирования может быть предотвращено путем применения соединения, представляющего собой туникамицин, которое описано в Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105. Туникамицин блокирует образование N-гликозидных связей с белком.

[99] Другие модификации конструкции также предусмотрены в данном документе. Например, другой тип ковалентной модификации конструкции предусматривает соединение конструкции с различными небелковыми полимерами, в том числе полиолами, так, как это изложено в патентах США №№ 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 или 4179337. Кроме того, как известно из уровня техники, можно осуществлять аминокислотные замены в различных положениях в пределах конструкции, например, для того, чтобы содействовать добавлению полимеров, таких как полиэтиленгликоль (PEG).

[100] В некоторых вариантах осуществления ковалентная модификация конструкций по настоящему изобретению предусматривает добавление одной или нескольких меток. Группу, применяемую в качестве метки, можно сочетать с конструкцией с помощью спейсерных плечей различной длины, чтобы понизить потенциальное стерическое несоответствие. Из уровня техники известны различные способы мечения белков, которые можно применять при осуществлении настоящего изобретения. Термин "метка" или "группа, применяемая в качестве метки" относится к любой выявляемой метке. В целом метки делятся на множество классов в зависимости от анализа, в котором предполагается их выявление; при этом следующие примеры включают без ограничения

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

магнитные метки (например, магнитные частицы);

редокс-активные фрагменты;

оптические красители (включая без ограничения хромофоры, люминофоры и флуорофоры), такие как флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, лантаноидные люминофоры), хемилюминесцентные группы и флуорофоры, которые могут представлять собой либо "низкомолекулярные" флуоресцирующие средства, либо белковые флуоресцирующие средства;

ферментативные группы (например, пероксидазу хрена, β -галактозидазу, люциферазу, щелочную фосфатазу);

биотинилированные группы;

предварительно определенные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой застежки, сайты связывания для вторичных антител, домены, связывающие металлы, эпитопные метки и т. п.).

[101] Под "флуоресцентной меткой" понимают любую молекулу, которая может быть выявлена благодаря присущим ей флуоресцентным свойствам. Подходящие флуоресцентные метки включают без ограничения флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метилкумарины, пирен, малахитовый зеленый, стильбен, Lucifer Yellow, Cascade Blue J, Texas Red, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Oregon green, красители Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow и R-фиоксэритрин (PE) (Molecular Probes, Юджин, Орегон), FITC, родамин и Texas Red (Pierce, Рокфорд, Иллинойс), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Питтсбург, Пенсильвания). Подходящие оптические красители, включая флуорофоры, описаны в Molecular Probes Handbook от Richard P. Haugland.

[102] Подходящие белковые флуоресцентные метки также включают без ограничения зеленый флуоресцентный белок (GFP), в том числе GFP биологического вида Renilla, Ptilosarcus или Aequorea (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc., номер доступа в Genbank® U55762), синий флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Монреаль, Квебек, Канада, НЗН 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182), желтый флуоресцентный белок с усиленной флуоресценцией (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люциферазу (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β -галактозидазу (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) и Renilla (WO 92/15673, WO 95/07463, WO 98/14605, WO 98/26277, WO 99/49019, патенты США №№ 5292658; 5418155; 5683888; 5741668; 5777079; 5804387; 5874304; 5876995; 5925558).

[103] Домены лейциновой застежки представляют собой пептиды, которые способствуют олигомеризации белков, в которых они обнаруживаются. Лейциновые застежки были первоначально идентифицированы в нескольких ДНК-связывающих белках (Landschulz et al., 1988, Science 240:1759) и с тех пор были обнаружены в ряде разных белков. К известным лейциновым застежкам относятся встречающиеся в природе

пептиды и их производные, которые димеризуются или тримеризуются. Примеры доменов лейциновой застежки, подходящих для получения растворимых олигомерных белков, описаны в заявке согласно РСТ WO 94/10308, и лейциновая застежка, полученная из легочного сурфактантного белка D (SPD), описана в Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191. Применение модифицированной лейциновой застежки, которая обеспечивает стабильную тримеризацию слитого с ней гетерологического белка, описано в Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78.

[104] Полипептидная конструкция по настоящему изобретению также может содержать дополнительные домены, которые, например, способствуют выделению молекулы или связаны с адаптированным фармакокинетическим профилем молекулы. Домены, которые способствуют выделению конструкции, могут быть выбраны из пептидных мотивов или вторично введенных фрагментов, которые могут захватываться в способе выделения, например, колонкой для выделения. Неограничивающие варианты осуществления таких дополнительных доменов включают пептидные мотивы, известные как Мус-метка, НАТ-метка, НА-метка, ТАР-метка, GST-метка, хитин-связывающий домен (CBD-метка), мальтоза-связывающий домен (MBP-метка), Flag-метка, Strep-метка и ее варианты (например, StrepII-метка) и His-метка. Все раскрытые в данном документе конструкции, характеризующиеся идентифицированными CDR, могут содержать домен His-метки, который обычно известен как повтор последовательных остатков His в аминокислотной последовательности молекулы, например, из пяти остатков His или из шести остатков His (гексагистидин). His-метка может быть расположена, например, на N- или C-конце конструкции. В одном варианте осуществления гексагистидиновая метка (НННННН) соединена посредством пептидной связи с C-концом конструкции согласно настоящему изобретению. Предпочтительна гистидиновая метка, особенно метка 6 x His.

[105] В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно, когда полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержат дополнительный связывающий домен, т. е. являются по меньшей мере биспецифическими, то указанный антиген клеточной поверхности, с которым связывается домен, связывающий целевой антиген, является опухолевым антигеном. Предпочтительно полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляет собой рекрутер Т-клеток. Соответственно, предпочтительно, чтобы полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержали по меньшей мере связывающий CD3 домен и домен, связывающий опухолевой антиген.

[106] В предпочтительном варианте осуществления опухолевой антиген выбран из группы, состоящей из ВСМА (антигена созревания В-клеток), CD123 (альфа-цепи рецептора интерлейкина-3 (IL-3R)), CD19 (В-лимфоцитарного антигена CD19), CD20 (В-лимфоцитарного антигена CD20), CD22 (кластера дифференцировки-22), CD33 (Siglec-3), CD70 (кластера дифференцировки 70), CDH19 (кадгерина 19), CDH3 (кадгерина 3), CLL1 (представителя А семейства 12 лектиновых доменов С-типа), CS1 (подгруппы 1 CCND3), CLDN6 (клаудина-6), CLDN18.2 (клаудина 18.2), DLL3 (дельта-подобного лиганда 3),

EGFRvIII (рецептора эпидермального фактора роста vIII), FLT3 (fms-подобной тирозинкиназы 3), MAGEB2 (ассоциированного с меланомой антигена B2), MART1 (антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками), MSLN (мезотелина), MUC17 (муцина-17), PSMA (простатоспецифического мембранного антигена) и STEAP1 (металлоредуктазы STEAP1). Такие опухолевые антигены хорошо известны из уровня техники вследствие их экспрессии на опухолевых клетках.

[107] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих BCMA доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий BCMA домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 238 до 243, 244 до 249, 602+603, 604+605, 732, 733, 784, 794.

[108] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CD123 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CD123 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 250 до 255, 256 до 261, 608+609, 735.

[109] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CD19 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CD19 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 268 до 273, 612+613, 737, 797.

[110] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CD33 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CD33 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 286 до 291, 298 до 303, 304 до 309, 618+619, 622+623, 624+625, 740, 742, 743, 786, 799.

[111] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CD70 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CD70 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO:

316 до 321, 628+629, 745, 801.

[112] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CDH19 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CDH19 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 328 до 333, 632+633, 747, 803.

[113] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CDH3 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CDH3 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 340 до 345, 346 до 351, 358 до 363, 642+643, 749, 750, 752, 805, 844, 846.

[114] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CLDN18.2 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CLDN18.2 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 370 до 375, 646+647, 754, 812.

[115] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CLL1 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CLL1 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 328 до 387, 650+651, 756, 806.

[116] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CLDN6 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CLDN6 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 394 до 399, 654+655, 758, 810.

[117] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих CS1 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или

полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий CS1 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 412 до 417, 660+661, 761, 839, 840.

[118] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих DLL3 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий DLL3 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 424 до 429, 664+665, 763, 814.

[119] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих EGFRvIII доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий EGFRvIII домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 436 до 441, 668+669, 765, 789.

[120] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих FLT3 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий FLT3 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 448 до 453, 672+673, 767, 818, 843.

[121] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих MAGEB2 доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий MAGEB2 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 460 до 465, 472 до 477, 676+677, 680+681, 769, 771, 823, 825.

[122] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих MSLN доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий MSLN домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 484 до 489, 490 до 495, 502 до 507, 684+685, 686+687, 690+691, 773, 774, 776, 827.

[123] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих MUC17 доменов в качестве связывающих

доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий MUC17 домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 514 до 519, 694+695, 778, 829.

[124] Предпочтительные последовательности CDR и последовательности области VH/VL и их комбинации для связывающих PSMA доменов в качестве связывающих доменов полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению и последовательности биспецифических одноцепочечных молекул полипептида или полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением, имеющие связывающий PSMA домен в качестве связывающего домена, определены под SEQ ID NO: 532 до 537, 538 до 543, 544 до 549, 700+701, 702+703, 781, 782, 783, 790, 831.

[125] Настоящее изобретение также относится к способу улучшения стабильности полипептида или полипептидной конструкции, содержащие первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из S(G4S) n и (G4S) n , где n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20, включающему стадию замены указанного линкера S(G4S) n или (G4S) n пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из S(G4X) n или (G4X) n , где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению целое число n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В соответствии с настоящим изобретением X в S(G4X) n или (G4X) n предпочтительно представляет собой Q. Таким образом, пептидный линкер представляет собой S(G4Q) n или (G4Q) n . В предпочтительном варианте осуществления пептидный линкер представляет собой (G4X) n , n равняется 3, и X представляет собой Q. Следовательно, пептидный линкер имеет формат (G4Q) $_3$. Все предпочтительные варианты осуществления, описанные в данном документе выше в отношении полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению, также применимы к способу улучшения стабильности. По этой причине способ по настоящему изобретению можно применять для улучшения стабильности любого из перечисленных в данном документе полипептидов или полипептидных конструкций, когда указанные полипептиды или полипептидные конструкции содержат линкеры S(G4S) n и (G4S) n , которые затем заменяют указанным пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из S(G4X) n или (G4X) n , где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20, согласно способу по настоящему изобретению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу улучшения стабильности полипептида или полипептидной конструкции в формате: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-

пептидный линкер-VH/VL); связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-домен HLE (в порядке от аминоконца к карбоксильному концу); связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-домен HLE (в порядке от аминоконца к карбоксильному концу) или связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-домен HLE-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 4 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL) (в порядке от аминоконца к карбоксильному концу), где пептидный линкер, соединяющий области VH и VL, линкер, соединяющий связывающие домены, или линкер в пределах домена HLE (указанный домен HLE определен в данном документе выше) содержит или состоит из $S(G4S)_n$ и $(G4S)_n$, где n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20, включающему стадию замены указанного линкера $S(G4S)_n$ или $(G4S)_n$ пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению целое число n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В соответствии с настоящим изобретением X в $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$ предпочтительно представляет собой Q. Таким образом, пептидный линкер представляет собой $S(G4Q)_n$ или $(G4Q)_n$. Предпочтительные линкеры для каждого положения разных форматов полипептидов или форматов полипептидных конструкций описаны в данном документе выше в отношении полипептидов или полипептидных конструкций по настоящему изобретению, которые также применимы к данному варианту осуществления.

[126] Применяемый в данном документе термин "улучшение стабильности" относится к понижению скорости расщепления. Следовательно, способ также можно назвать способом понижения скорости расщепления полипептида или полипептидной конструкции, содержащим первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4S)_n$ и $(G4S)_n$, где n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20. Предпочтительный способ определения скорости расщепления описан в примерах.

[127] Настоящее изобретение также относится к полинуклеотиду, кодирующему полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению. Молекулы нуклеиновой кислоты представляют собой биополимеры, состоящие из нуклеотидов. Полинуклеотид представляет собой биополимер, состоящий из 13 или более нуклеотидных мономеров, ковалентно связанных в цепи. ДНК (такая как cDNA) и РНК (такая как mRNA) представляют собой примеры полинуклеотидов/молекул нуклеиновой кислоты с определенной биологической функцией. Нуклеотиды представляют собой органические молекулы, которые служат в качестве мономеров или субъединиц молекул

нуклеиновых кислот, таких как ДНК или РНК. Молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид по настоящему изобретению могут быть двухнитевыми или однонитевыми, линейными или кольцевыми. Подразумевается, что молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид содержится в векторе. Кроме того, подразумевается, что такой вектор содержится в клетке-хозяине. Указанная клетка-хозяин, например, после трансформации или трансфекции вектором или полинуклеотидом/молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, способна к экспрессии конструкции. Для этой цели полинуклеотид или молекула нуклеиновой кислоты функционально связаны с регуляторными последовательностями.

[128] Генетический код представляет собой набор правил, посредством которого информация, закодированная в генетическом материале (нуклеиновых кислотах), транслируется в белок. Биологическая расшифровка в живых клетках осуществляется рибосомой, которая соединяет аминокислоты в порядке, определяемом mRNA, используя молекулы tRNA для переноса аминокислот и для считывания тринуклеотидов mRNA за раз. Код определяет, как последовательности этих нуклеотидных триплетов, называемых кодонами, определяют, какую аминокислоту следует добавлять следующей во время синтеза белка. За некоторыми исключениями тринуклеотидный кодон в последовательности нуклеиновой кислоты предопределяет одну аминокислоту. Поскольку подавляющее большинство генов кодируется абсолютно одинаковым кодом, этот конкретный код часто называют каноническим или стандартным генетическим кодом.

[129] Вырожденность кодонов представляет собой избыточность генетического кода, проявляющуюся как множественность комбинаций кодонов из трех пар оснований, которые определяют аминокислоту. Вырожденность возникает вследствие того, что кодонов больше, чем кодируемых аминокислот. Кодоны, кодирующие одну аминокислоту, могут различаться в любом из трех положений; однако часто эта разница имеет место во втором или третьем положении. Например, оба кодона GAA и GAG определяют глутаминовую кислоту и демонстрируют избыточность; но ни один из них не определяет какую-либо другую аминокислоту, таким образом, не демонстрирует двусмысленности. Генетические коды разных организмов могут быть смещены в сторону использования одного из нескольких кодонов, которые кодируют одну и ту же аминокислоту, а не других, то есть случайно будет обнаружена большая частота одного, чем ожидалось. Например, лейцин определяется шестью отдельными кодонами, некоторые из которых редко используются. Доступны таблицы использования кодонов, в которых подробно описаны значения частоты использования кодонов в геноме для большинства организмов. В технологиях с применением рекомбинантных генов обычно используют преимущество этого эффекта при реализации методики, называемой оптимизацией кодонов, в которой эти кодоны применяются для конструирования полинуклеотида, предпочтительного для соответствующей клетки-хозяина (например, клетки человека, клетки, полученной от хомяка, клетки *Escherichia coli* или клетки *Saccharomyces cerevisiae*), например, для увеличения экспрессии белка. Таким образом,

подразумевается, что полинуклеотиды/молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению являются кодон-оптимизированными. Тем не менее, полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая конструкцию по настоящему изобретению, может быть сконструирована с применением любого кодона, который кодирует желаемую аминокислоту.

[130] Согласно одному варианту осуществления полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, кодирующие полипептидную конструкцию по настоящему изобретению, находится в форме одной одиночной молекулы или в форме двух или более отдельных молекул. Если конструкция по настоящему изобретению представляет собой одноцепочечную конструкцию, то полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующие такую конструкцию, вероятнее всего также будет находиться в форме одной одиночной молекулы. Однако также подразумевается, что разные компоненты полипептидной конструкции (такие как разные домены, например, домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с антигеном клеточной поверхности, домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с CD3, и/или дополнительные домены, такие как константные домены антител), расположены на отдельных полипептидных цепях, и в этом случае полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты вероятнее всего представлены в виде двух или более отдельных молекул.

[131] То же самое относится к вектору, содержащему полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Если конструкция по настоящему изобретению представляет собой одноцепочечную конструкцию, один вектор может содержать полинуклеотид, который кодирует конструкцию, в одном единственном местоположении (в виде одной, одиночной открытой рамки считывания, ORF). Один вектор также может содержать два или более полинуклеотидов/молекул нуклеиновой кислоты в разных местоположениях (с отдельными ORF), каждая из которых кодирует другой компонент конструкции по настоящему изобретению. Подразумевается, что вектор, содержащий полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, находится в форме одного одиночного вектора или двух или более отдельных векторов. В одном варианте осуществления и с целью экспрессии конструкции в клетке-хозяине клетка-хозяин по настоящему изобретению должна содержать полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую конструкцию, или вектор, содержащий такой полноразмерный полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, что означает, что все компоненты конструкции, независимо от того, закодированы ли они в одной одиночной молекуле или в отдельных молекулах/местоположениях, будут собираться после трансляции и вместе образовывать биологически активную конструкцию по настоящему изобретению.

[132] Настоящее изобретение дополнительно относится к вектору, содержащему полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Вектор

представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, применяемую в качестве среды-носителя для переноса (чужеродного) генетического материала в клетку, обычно для обеспечения репликации и/или экспрессии генетического материала. Термин "вектор" охватывает плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы, но не ограничивается ими. Некоторые векторы сконструированы специально для клонирования (клонирование векторы), другие - для экспрессии белков (экспрессионные векторы). Для амплификации своей вставки главным образом применяют так называемые транскрипционные векторы. Манипуляции с ДНК обычно проводят с применением векторов *E. coli*, которые содержат элементы, необходимые для их поддержания в клетках *E. coli*. Однако векторы также могут содержать элементы, которые позволяют им поддерживаться в другом организме, таком как клетки дрожжей, растений или млекопитающих, и такие векторы называются челночными векторами. Введение вектора в клетку-мишень или клетку-хозяина обычно называется трансформацией в случае бактериальных клеток и трансфекцией в случае эукариотических клеток, в то время как введение вирусного вектора часто называют трансдукцией.

[133] Обычно сконструированные векторы содержат точку начала репликации, сайт множественного клонирования и маркер для отбора. Собственно вектор, как правило, представляет собой нуклеотидную последовательность, обычно последовательность ДНК, которая содержит вставку (трансген) и более крупную последовательность, которая служит в качестве "остова" вектора. Хотя генетический код определяет полипептидную последовательность для данной кодирующей области, другие геномные области могут влиять на то, когда и где продуцируются эти полипептиды. Следовательно, современные векторы могут содержать дополнительные элементы помимо трансгенной вставки и остова: промотор, генетический маркер, устойчивость к антибиотикам, репортерный ген, нацеливающуюся последовательность, метку для очистки белка. Векторы, называемые экспрессионными векторами (экспрессионными конструкциями), специально предназначены для экспрессии трансгена в клетке-мишени и обычно содержат регуляторные последовательности.

[134] Термин "регуляторные последовательности" относится к последовательностям ДНК, необходимым для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретном организме-хозяине. Например, регуляторные последовательности, которые подходят для прокариот, предусматривают промотор, необязательно операторную последовательность и сайт связывания рибосомы. Известно, что эукариотические клетки используют промоторы, сигналы полиаденилирования, последовательность Kozak и энхансеры.

[135] Нуклеиновая кислота является "функционально связанной", если она размещена в функциональной взаимосвязи с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК, кодирующая препоследовательность или лидерную последовательность для секреции, функционально связана с ДНК, кодирующей полипептид, если она экспрессируется в виде белка-предшественника, который участвует

в секрети полипептида; промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если он влияет на транскрипцию последовательности, или сайт связывания рибосомы функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен для того, чтобы содействовать трансляции. В целом "функционально связанные" означает, что связанные нуклеотидные последовательности являются смежными, а в случае лидерной последовательности для секрети являются смежными и находятся в одной рамке считывания. При этом энхансеры не должны быть смежными. Соединение осуществляется путем лигирования в удобных сайтах рестрикции. Если такие участки не существуют, применяют синтетические адапторы или линкеры в соответствии с традиционной практикой.

[136] "Трансфекция" представляет собой процесс преднамеренного введения молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (в том числе векторов) в клетки-мишени. Этот термин применяется в основном в способах без применения вирусов в эукариотических клетках. Трансдукцию часто применяют для описания опосредованного вирусом переноса молекул нуклеиновых кислот или полинуклеотидов. Трансфекция клеток животных, как правило, включает открытие временных пор или "отверстий" в клеточной мембране, чтобы обеспечить поглощение материала. Трансфекцию можно осуществлять с применением биологических частиц (например, при вирусной трансфекции, также называемой вирусной трансдукцией), химических способов (таких как применение фосфата кальция, липофекция, фуген, катионные полимеры, наночастицы) или физической обработки (такой как электропорация, микроинъекция, генная пушка, сжатие клеток, магнитофекция, гидростатическое давление, импалефекция, обработка ультразвуком, оптическая трансфекция, тепловой шок).

[137] Термин "трансформация" применяется для описания невирусного переноса молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (включая векторы) в клетки бактерий и в эукариотические клетки, отличные от животных клеток, включая клетки растений. Следовательно, трансформация представляет собой генетическое изменение бактериальной клетки или эукариотической клетки, отличной от животной клетки, в результате прямого поглощения через клеточную(клеточные) мембрану(мембраны) из окружающей среды и последующее включение экзогенного генетического материала (молекул нуклеиновой кислоты). Трансформации можно достигнуть с помощью искусственных средств. Для того, чтобы произошла трансформация, клетки или бактерии должны находиться в состоянии компетентности, которое может наступать в виде ограниченного по времени ответа на внешние условия, такие как голодание и плотность клеток, а также может быть индуцировано искусственно.

[138] Более того, в настоящем изобретении предусмотрена клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом/молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению или вектором по настоящему изобретению.

[139] Предполагается, что применяемые в данном документе термины "клетка-хозяин" или "клетка-реципиент" предусматривают любую отдельную клетку или культуру

клеток, которые могут быть или были реципиентами векторов, экзогенных молекул нуклеиновой кислоты и/или полинуклеотидов, кодирующих конструкцию по настоящему изобретению, и/или реципиентами конструкции как таковой. Введение соответствующего материала в клетку проводят посредством трансформации, трансфекции и т. п. (vide supra). Также предполагается, что термин "клетка-хозяин" предусматривает потомство или потенциальное потомство одной клетки. Поскольку в последующих поколениях могут происходить определенные модификации вследствие естественной, случайной или преднамеренной мутации или вследствие влияния окружающей среды, такое потомство может в действительности быть не полностью идентичным (по морфологии или по комплексу геномной или общей ДНК) родительской клетке, но по-прежнему включается в объем термина, применяемого в данном документе. Подходящие клетки-хозяева предусматривают прокариотические или эукариотические клетки и включают без ограничения бактерии (такие как *E. coli*), клетки дрожжей, клетки грибов, клетки растений и клетки животных, такие как клетки насекомых и клетки млекопитающих, например, хомяка, мыши, крысы, макака или человека.

[140] Кроме прокариот, подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии конструкции по настоящему изобретению являются эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи. *Saccharomyces cerevisiae* или обычные пекарские дрожжи, наиболее часто применяются среди низших эукариотических микроорганизмов-хозяев. Однако широкодоступными и применимыми в данном документе являются многие другие роды, виды и штаммы, такие как *Schizosaccharomyces pombe*, хозяева из рода *Kluyveromyces*, такие как *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickerhamii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans* и *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesei* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; грибы рода *Schwanniomyces*, такие как *Schwanniomyces occidentalis*, и мицелиальные грибы, такие как *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium*, и хозяева из рода *Aspergillus*, такие как *A. nidulans* и *A. niger*.

[141] Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированной конструкции получают из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Было идентифицировано множество штаммов и вариантов бакуловирусов и соответствующие перmissive клетки-хозяева от таких насекомых-хозяев, как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombyx mori* (тутовый шелкопряд). Общеизвестными являются различные штаммы вирусов для трансфекции, например, вариант L-1 NPV *Autographa californica* и штамм Bm-5 NPV *Bombyx mori*, и такие вирусы можно применять в данном документе в качестве вируса согласно настоящему изобретению, в частности для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

[142] Культуры клеток растений из хлопчатника, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата, арабидопсиса и табака также можно применять в качестве хозяев.

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

[143] Однако наибольший интерес представляли клетки позвоночных животных, и размножение клеток позвоночных животных в культуре (культуре клеток) стало обычной процедурой. Примерами применяемых линий клеток-хозяев млекопитающих являются линия клеток CV1 почки обезьяны, трансформированная с помощью SV40 (такая как COS-7, ATCC CRL 1651); линия эмбриональных клеток почки человека (такая как 293 или клетки 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36: 59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (такие как ВНК, ATCC CCL 10); клетки яичника китайского хомячка/-DHFR (такие как CHO, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); клетки Сертоли мыши (такие как TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (такие как CV1 ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой мартышки (такие как VERO-76, ATCC CRL1587); клетки карциномы шейки матки человека (такие как HELA, ATCC CCL 2); клетки почки собаки (такие как MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени крысы линии Buffalo (такие как BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (такие как W138, ATCC CCL 75); клетки печени человека (такие как Hep G2, 1413 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (такие как MMT 060562, ATCC CCL-51); клетки TRI (Mather et al., *Annals N. Y Acad. Sci.* (1982) 383: 44-68); клетки MRC 5; клетки FS4 и линия клеток гепатомы человека (такая как Hep G2).

[144] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения полипептида или полипептидной конструкции по настоящему изобретению, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии конструкции по настоящему изобретению, и выделение полученной конструкции из культуры.

[145] Применяемый в данном документе термин "культивирование" относится к поддержанию, дифференцировке, росту, пролиферации и/или размножению клеток *in vitro* в подходящих условиях в среде. Клетки выращивают и поддерживают в среде для роста клеток при подходящей температуре и в газовой смеси. Условия культивирования широко варьируются для каждого типа клеток. Типичными условиями выращивания являются температура, составляющая приблизительно 37°C, концентрация CO₂, составляющая приблизительно 5%, и влажность, составляющая приблизительно 95%. Рецепты сред для роста могут варьироваться, например, по pH, концентрации источника углерода (такого как глюкоза), природе и концентрации факторов роста и присутствию других питательных веществ (таких как аминокислоты или витамины). Факторы роста, применяемые для дополнения сред, часто получают из сыворотки крови животного, такой как фетальная бычья сыворотка (FBS), телячья сыворотка (FCS), лошадиная сыворотка и свиная

сыворотка. Клетки можно выращивать либо в суспензии, либо в виде адгезивных культур. Существуют также линии клеток, которые были модифицированы таким образом, чтобы они могли выживать в суспензионных культурах, поэтому их можно выращивать до более высокой плотности, чем позволили бы условия адгезивной культуры.

[146] Термин "экспрессия" предусматривает любую стадию, участвующую в получении конструкции по настоящему изобретению, в том числе без ограничения транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, фолдинг, посттрансляционную модификацию, нацеливание на определенные субклеточные или внеклеточные местоположения и секрецию. Термин "выделение" относится к ряду способов, предназначенных для выделения конструкции из культуры клеток. Способ "выделения" или "очистки" позволяет отделить белковую и небелковую части культуры клеток и, в конечном итоге, отделить желаемую конструкцию от всех других полипептидов и белков. На стадиях разделения обычно используют различия в размере, физико-химических свойствах, аффинности связывания и биологической активности белков. Процедуры препаративной очистки направлены на получение относительно большого количества очищенных белков для последующего применения, в то время как аналитическая очистка позволяет получать относительно небольшое количество белка для различных исследовательских или аналитических целей.

[147] При применении рекомбинантных методик конструкцию можно получать внутри клетки, в периплазматическом пространстве, или она может секретироваться непосредственно в среду. Если конструкцию получают внутри клетки, то на первой стадии дебрис в форме частиц, представляющий собой либо клетки-хозяева, либо лизированные фрагменты, удаляют, например, посредством центрифугирования или ультрафильтрации. Конструкцию по настоящему изобретению можно, например, продуцировать в бактериальных клетках, таких как клетки *E. coli*. После экспрессии конструкцию выделяют из массы бактериальных клеток в растворимой фракции и ее можно очищать посредством, например, аффинной и/или эксклюзионной хроматографии. Окончательную очистку можно проводить способом, который аналогичен способу очистки конструкции, экспрессируемой в клетках млекопитающих и секретлируемой в среду. В Carter et al. (Biotechnology (NY) 1992 Feb;10(2):163-7) описана процедура выделения антител, которые секретированы в периплазматическое пространство *E. coli*.

[148] Если антитело секретировано в среду, образцы надосадочной жидкости из таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с применением коммерчески доступного фильтра для концентрирования белков, например, устройства для ультрафильтрации.

[149] Конструкцию по настоящему изобретению, полученную из клеток-хозяев, можно выделять или очищать, например, с применением хроматографии на гидроксипатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии. Также доступны другие методики очистки белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, ионообмен в смешанном режиме, НИС, осаждение этанолом,

эксклюзионная хроматография, обращенно-фазовая HPLC, хроматография на силикагеле, хроматография на гепарин-сефарозе, хроматография на анионообменной или катионообменной смоле (например, в колонке с полиаспарагиновой кислотой), иммуноаффинная (например, с белком A/G/L) хроматография, хроматофокусирование, SDS-PAGE, ультрацентрифугирование и осаждение сульфатом аммония, в зависимости от конструкции, которую необходимо выделить.

[150] На любой из предыдущих стадий может быть предусмотрен ингибитор протеаз для ингибирования протеолиза, и могут быть предусмотрены антибиотики для предотвращения роста загрязнителей.

[151] Более того, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция или состав, содержащие полипептид или полипептидную конструкцию по настоящему изобретению либо полипептид или полипептидную конструкцию, полученные согласно способу по настоящему изобретению. Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая является подходящей для введения пациенту, предпочтительно пациенту-человеку. Особенно предпочтительная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит одну или совокупность конструкций по настоящему изобретению, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве. Предпочтительно фармацевтическая композиция дополнительно содержит подходящие составы из одного или нескольких (фармацевтически эффективных) носителей, стабилизаторов, вспомогательных веществ, разбавителей, солюбилизаторов, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, консервантов и/или адъювантов. Приемлемые составляющие компоненты композиции предпочтительно являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции.

[152] Композиции могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. В целом применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает все водные и неводные растворы, стерильные растворы, растворители, буферы, например, фосфатно-солевые буферные растворы (PBS), воду, суспензии, эмульсии, такие как эмульсии типа масло/вода, различные типы смачивающих средств, липосомы, дисперсионные среды и покрытия, которые совместимы с фармацевтическим введением, в частности с парентеральным введением. Применение таких сред и средств в фармацевтических композициях хорошо известно из уровня техники, и композиции, содержащие такие носители, можно составлять с помощью хорошо известных традиционных способов.

[153] В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению и дополнительно одно или несколько вспомогательных веществ, таких как те, которые в иллюстративных целях описаны в данном разделе и в другом месте данного документа. Вспомогательные

вещества могут применяться в настоящем изобретении для самых разнообразных целей, таких как регулирование физических, химических или биологических свойств составов, например, регулирование вязкости, и/или способов по настоящему изобретению для улучшения эффективности, и/или стабилизации таких составов и способов во избежание разрушения и ухудшения качества, например, вследствие стрессовых воздействий, которые возникают во время изготовления, транспортировки, хранения, подготовки перед применением, введения и после него. Вспомогательные вещества обычно следует применять в их самых низких эффективных концентрациях.

[154] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы для составления, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения определенных характеристик композиции, таких как pH, осмолярность, вязкость, прозрачность, цвет, изотоничность, запах, стерильность, стабильность, скорость растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company). В таких вариантах осуществления подходящие материалы для составления могут включать без ограничения:

- аминокислоты;

- противомикробные средства, такие как антибактериальные и противогрибковые средства;

- антиоксиданты;

- буферы, буферные системы и буферные средства, которые применяются для поддержания композиции при физиологическом значении pH или при немного более низком значении pH, как правило, в пределах диапазона от приблизительно 5 до приблизительно 8 или 9;

- неводные растворители, растительные масла и органические сложные эфиры для инъекций;

- водные носители, включая воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая солевые и забуференные среды;

- биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры;

- объемообразующие средства;

- хелатирующие средства;

- изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию;

- комплексообразующие средства;

- наполнители;

- углеводы;

- (низкомолекулярные) белки, полипептиды или белковые носители, предпочтительно человеческого происхождения;

- красители и ароматизаторы;

- серосодержащие восстанавливающие средства;

- средства для разбавления;

эмульгирующие средства;
гидрофильные полимеры;
солеобразующие противоионы;
консерванты;
металлокомплексы;
растворители и соразтворители;
сахара и сахарные спирты;
суспендирующие средства;
поверхностно-активные вещества или смачивающие средства;
средства, повышающие стабильность;
средства, повышающие тоничность;
среды-носители для парентеральной доставки;
среды-носители для внутривенной доставки.

[155] Общеизвестно, что разные составляющие фармацевтической композиции могут оказывать разные эффекты, например, аминокислота может действовать в качестве буфера, стабилизатора и/или антиоксиданта; маннит может действовать в качестве объемообразующего средства и/или средства, повышающего тоничность; хлорид натрия может действовать в качестве среды-носителя для доставки и/или средства, повышающего тоничность, и т. п.

[156] В контексте настоящего изобретения фармацевтическая композиция может содержать:

- (a) полипептид или полипептидная конструкция, описанные в данном документе,
- (b) по меньшей мере одно буферное средство,
- (c) по меньшей мере один сахарид и
- (d) по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество;

где значение pH фармацевтической композиции находится в диапазоне от 3,5 до 6.

[157] В описанной выше композиции первый домен предпочтительно характеризуется значением изоэлектрической точки (pI) в диапазоне от 4 до 9,5; второй домен характеризуется значением pI в диапазоне от 8 до 10, предпочтительно от 8,5 до 9,0, и конструкция необязательно содержит третий домен, содержащий два полипептидных мономера, при этом каждый из которых содержит шарнир, домен СН₂ и домен СН₃, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера.

[158] В описанном выше составе дополнительно подразумевается, что по меньшей мере одно буферное средство присутствует при концентрации в диапазоне 5-200 мМ, более предпочтительно в концентрации в диапазоне 10-50 мМ. Также подразумевается, что по меньшей мере один сахарид выбран из группы, состоящей из моносахарида, дисахарида, циклического полисахарида, сахарного спирта, линейного разветвленного декстрана или линейного неразветвленного декстрана. Также подразумевается, что дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы и маннита, сорбита и их

комбинаций. Дополнительно подразумевается, что сахарный спирт представляет собой сорбит. Также подразумевается, что по меньшей мере один сахарид присутствует в концентрации в диапазоне от 1 до 15% (мас./об.), предпочтительно в концентрации в диапазоне от 9 до 12% (мас./об.). Дополнительно подразумевается, что конструкция присутствует при концентрации в диапазоне 0,1-8 мг/мл, предпочтительно 0,2-2,5 мг/мл, более предпочтительно 0,25-1,0 мг/мл.

[159] Согласно одному варианту осуществлению описанной выше композиции по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80, полоксамера 188, плуроника F68, Triton X-100, полиоксиэтилена, PEG 3350, PEG 4000 и их комбинаций. Дополнительно подразумевается, что по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации в диапазоне от 0,004% до 0,5% (мас./об.), предпочтительно в диапазоне от 0,001% до 0,01% (мас./об.). Подразумевается, что значение pH композиции находится в диапазоне от 4,0 до 5,0, предпочтительно составляет 4,2. Также подразумевается, что фармацевтическая композиция характеризуется значением осмолярности в диапазоне от 150 мОсм до 500 мОсм. Дополнительно подразумевается, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательное средство, выбранное из группы, состоящей из одного или нескольких полиолов и одной или нескольких аминокислот. В контексте настоящего изобретения подразумевается, что указанное одно или несколько вспомогательных средств присутствуют в концентрации в диапазоне 0,1-15% (мас./об.).

[160] В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (a) описанную в данном документе конструкцию, предпочтительно в диапазоне концентраций от 0,1 мг/мл до 8 мг/мл, предпочтительно 0,2-2,5 мг/мл, более предпочтительно 0,25-1,0 мг/мл; (b) 10 mM глутамата или ацетата; (c) 9% (мас./об.) сахарозы или 6% (мас./об.) сахарозы и 6% (мас./об.) гидроксипропил- β -циклодекстрина; (d) 0,01% (мас./об.) полисорбата 80; где значение pH жидкой фармацевтической композиции составляет 4,2.

[161] Подразумевается, что композиция по настоящему изобретению может содержать в дополнение к конструкции по настоящему изобретению, определенной в данном документе, дополнительные биологически активные средства в зависимости от предполагаемого применения композиции. Такие средства могут представлять собой лекарственные средства, действующие на желудочно-кишечный тракт, лекарственные средства, действующие в качестве цитостатических средств, лекарственные средства, предупреждающие гиперурикемию, лекарственные средства, подавляющие иммунные реакции, лекарственные средства, модулирующие воспалительную реакцию, лекарственные средства, действующие на кровеносную систему, и/или средства, такие как цитокины, известные из уровня техники. Также подразумевается, что полипептидная конструкция по настоящему изобретению применяется в качестве средства для комбинированной терапии, т. е. в комбинации с другим противораковым лекарственным

препаратом.

[162] В данном контексте подразумевается, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению (которая содержит конструкцию, содержащую связывающий CD3 домен и по меньшей мере дополнительный связывающий домен, который связывается с целевым антигеном клеточной поверхности, предпочтительно с опухолевым антигеном на поверхности клетки-мишени, как более подробно описано выше), более того, содержит средство, предпочтительно антитело или конструкцию, которые связываются с белком пути иммунной контрольной точки (таким как PD-1 или CTLA-4) или с костимулирующим рецептором иммунной контрольной точки (таким как 4-1BB). Настоящее изобретение также относится к комбинации полипептидной конструкции по настоящему изобретению (которая содержит конструкцию, содержащую связывающий CD3 домен и по меньшей мере дополнительный связывающий домен, который связывается с целевым антигеном клеточной поверхности, предпочтительно с опухолевым антигеном на поверхности клетки-мишени, как более подробно описано выше) и средства, предпочтительно антитела или полипептидной конструкции, которые связываются с белком пути иммунной контрольной точки (таким как PD-1 или CTLA-4) или с костимулирующим рецептором иммунной контрольной точки (таким как 4-1BB). Ввиду природы по меньшей мере двух ингредиентов комбинации, а именно их фармацевтической активности, комбинация также может называться терапевтической комбинацией. В некоторых вариантах осуществления комбинация может быть представлена в форме фармацевтической композиции или набора. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит конструкцию по настоящему изобретению и антитело или конструкцию, которые связываются с PD-1. Белки, связывающиеся с антителом к PD-1, применимые для данной цели, подробно описаны, например, в документе PCT/US2019/013205, включенном в данный документ посредством ссылки.

[163] В определенных вариантах осуществления оптимальная фармацевтическая композиция определена в зависимости, например, от предполагаемого пути введения, формата доставки и желаемой дозировки. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, выше. В определенных вариантах осуществления такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения конструкции по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления основные среда-носитель или носитель в фармацевтической композиции могут быть либо водными, либо неводными по своей природе. Например, подходящими средой-носителем или носителем могут являться вода для инъекций, физиологический солевой раствор, возможно, дополненный другими материалами, традиционно используемыми в композициях для парентерального введения. В определенных вариантах осуществления композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, могут быть получены для хранения посредством смешивания выбранной композиции, характеризующейся желаемой степенью чистоты, с

необязательными средствами для составления (Remington's Pharmaceutical Sciences, см. выше) в виде лиофилизированной массы или водного раствора. Кроме того, в определенных вариантах осуществления конструкция по настоящему изобретению может быть составлена в виде лиофилизата с применением соответствующих вспомогательных веществ.

[164] Если предполагается парентеральное введение, то терапевтические композиции для применения в настоящем изобретении могут предусматриваться в виде апиrogenного приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего желаемую конструкцию по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемой среде-носителе. В частности, подходящей средой-носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой конструкцию по настоящему изобретению составляют в виде стерильного, изотонического раствора, сохраняемого должным образом. В определенных вариантах осуществления препарат может включать состав с желаемой молекулой со средством, которое может обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может быть доставлен посредством депо-инъекции или который может способствовать длительному пребыванию в кровотоке. В определенных вариантах осуществления имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств могут быть применены для введения желаемой конструкции.

[165] Для специалистов в данной области техники будут очевидны дополнительные фармацевтические композиции, включая составы, содержащие конструкцию по настоящему изобретению в составах для замедленной или контролируемой доставки. Специалистам в данной области техники известны методики составления различных средств замедленной или контролируемой доставки. Конструкция также может быть заключена в микрокапсулы, полученные, например, посредством методик коацервации или полимеризации на границе раздела фаз, в коллоидные системы доставки лекарственных средств или в макроэмульсии. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, см. выше.

[166] Фармацевтические композиции, применяемые для введения *in vivo*, как правило, представлены в виде стерильных препаратов. Стерилизация может быть достигнута посредством фильтрации через мембраны для стерильной фильтрации. В случае если композицию лиофилизируют, то стерилизацию с применением данного способа можно выполнять либо перед лиофилизацией и восстановлением, либо после них. Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизированной форме или в виде раствора. Обычно композиции для парентерального введения помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

[167] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает самобуферизирующиеся составы, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, которые можно применять в качестве фармацевтических композиций, как описано в

международный заявке на патент WO 2006/138181. Доступны различные публикации, касающиеся стабилизации белка и материалов для составления и способов, применимых в этом отношении, как, например, Arawaka T. et al., Pharm Res. 1991 Mar;8(3):285-91; Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution" in: Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice, Carpenter and Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002), and Randolph and Jones, Pharm Biotechnol. 2002;13:159-75, в частности, смотрите части, относящиеся к вспомогательным веществам и способам для самобуферизирующихся составов на основе белков, в особенности к фармацевтическим продуктам на основе белков и способам для вариантов применения в ветеринарии и/или медицине человека.

[168] Соли могут быть применены в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения с целью, например, регулирования ионной силы и/или изотоничности композиции или состава и/или улучшения растворимости и/или физической стабильности конструкции или другого ингредиента композиции в соответствии с настоящим изобретением. Ионы могут стабилизировать нативное состояние белков, связываясь с заряженными остатками на поверхности белка и экранируя заряженные и полярные группы в белке и снижая силу их электростатических взаимодействий, притягивающих и отталкивающих взаимодействий. Ионы также могут стабилизировать денатурированное состояние белка путем связывания, в частности, денатурированных пептидных связей (-CONH) белка. Кроме того, ионное взаимодействие с заряженными и полярными группами в белке также может снизить межмолекулярные электростатические взаимодействия и, таким образом, предотвратить или снизить агрегацию и нерастворимость белка.

[169] Ионные соединения существенно различаются по своим эффектам в отношении белков. Было разработано несколько категориальных рангов ионов и их эффектов на белки, которые можно применять при составлении фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением. Один пример представляет собой ряд Гофмейстера, который ранжирует ионные и полярные неионные растворенные вещества по их эффекту в отношении конформационной стабильности белков в растворе. Стабилизирующие растворенные вещества называются "космотропными". Дестабилизирующие растворенные вещества называются "хаотропными". Космотропы обычно применяются в высоких концентрациях для осаждения белков из раствора ("высаливания"). Хаотропы обычно применяются для денатурации и/или для солюбилизации белков ("всаливания"). Относительная эффективность ионов в отношении "всаливания" и "высаливания" определяет их положение в ряду Гофмейстера.

[170] Свободные аминокислоты можно применять в составах или композициях, содержащих конструкцию по настоящему изобретению, в соответствии с различными вариантами осуществления настоящего изобретения, в качестве объемобразующих средств, стабилизаторов и антиоксидантов, а также для других стандартных вариантов применения. Определенные аминокислоты можно применять для стабилизации белков в

составе, другие применимы во время лиофилизации для обеспечения надлежащей структуры массы и свойств активного ингредиента. Некоторые аминокислоты могут быть применимы для подавления агрегации белков как в жидких, так и в лиофилизированных составах, и другие применимы в качестве антиоксидантов.

[171] Полиолы являются космотропными и применимы в качестве стабилизирующих средств как в жидких, так и в лиофилизированных составах для защиты белков от физических и химических процессов разрушения. Полиолы также применимы для регулирования тоничности составов и для защиты от стрессов, обусловленных замораживанием-оттаиванием, во время транспортировки или получения сыпучих материалов во время процесса изготовления. Полиолы также могут служить в качестве криопротекторов в контексте настоящего изобретения.

[172] Определенные варианты осуществления состава или композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, могут содержать поверхностно-активные вещества. Белки могут быть подвержены адсорбции на поверхностях и денатурации и, как результат, агрегации на границах раздела воздух-жидкость, твердое вещество-жидкость и жидкость-жидкость. Эти вредные взаимодействия обычно находятся в обратной пропорциональной зависимости от концентрации белка и, как правило, усугубляются при физическом перемешивании, например, возникающем при транспортировке и манипуляциях с продуктом. Для предотвращения, сведения к минимуму или снижения адсорбции на поверхности традиционно применяются поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества также обычно применяются для контроля конформационной стабильности белка. Применение поверхностно-активных веществ в этом отношении зависит от белка, поскольку одно конкретное поверхностно-активное вещество, как правило, будет стабилизировать одни белки и дестабилизировать другие.

[173] Определенные варианты состава или композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, могут содержать один или несколько антиоксидантов. В некоторой степени вредное окисление белков может быть предупреждено в фармацевтических составах путем поддержания надлежащих уровней кислорода и температуры окружающей среды и избегания воздействия света. Антиоксидантные вспомогательные вещества также применяются для предупреждения окислительного разрушения белков. Подразумевается, что антиоксиданты для применения в терапевтических белковых составах в соответствии с настоящим изобретением могут быть водорастворимыми и сохранять свою активность в течение всего срока годности продукта (композиции, содержащей конструкцию). Антиоксиданты также могут повреждать белки и, следовательно, среди прочего, могут быть выбраны таким образом, чтобы устранить или в достаточной степени понизить возможность повреждения антиоксидантами конструкции или других белков в составе.

[174] Определенные варианты осуществления состава или композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, могут содержать один или

несколько консервантов. Консерванты необходимы, например, при разработке многодозовых составов для парентерального введения, которые предусматривают более одной процедуры отбора из того же контейнера. Их основная функция заключается в подавлении роста микроорганизмов и обеспечении стерильности продукта на протяжении всего срока годности или срока применения лекарственного продукта. Хотя консерванты давно применяются с низкомолекулярными препаратами для парентерального введения, разработка составов на основе белков, которые содержат консерванты, может быть сложной задачей. Консерванты очень часто оказывают дестабилизирующий эффект (способствуют агрегации) в отношении белков, и это стало основным фактором, ограничивающим их применение в многодозовых составах на основе белков. На сегодняшний день большинство лекарственных средств на основе белка составлялись только для однократного применения. Однако, если имеется возможность получения многодозовых составов, они имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении удобства для пациентов и увеличении рыночной привлекательности. Хорошим примером является гормон роста человека (hGH), в случае с которым разработка составов с добавлением консервантов привела к появлению на рынке более удобных форм выпуска в виде многодозовых шприцев-ручек для инъекций. При составлении и разработке лекарственных форм с добавлением консервантов необходимо учитывать несколько аспектов. Эффективная концентрация консерванта в лекарственном продукте должна быть оптимизирована. Для этого необходимо провести тестирование данного консерванта в лекарственной форме в диапазонах концентраций, которые обеспечивают противомикробную эффективность без нарушения стабильности белка.

[175] Как можно было ожидать, разработка жидких составов, содержащих консерванты, является более сложной задачей, чем разработка лиофилизированных составов. Высушенные посредством сублимации продукты можно лиофилизировать без консерванта и восстанавливать с помощью разбавителя, содержащего консервант, в момент применения. Это сокращает время, в течение которого консервант контактирует с конструкцией, в значительной степени сводя к минимуму связанные с этим риски для стабильности. При применении жидких составов эффективность и стабильность консерванта должны поддерживаться на протяжении всего срока годности продукта. Важно отметить, что эффективность консерванта должна быть продемонстрирована в конечном составе, содержащем активное лекарственное средство и все вспомогательные компоненты. После того, как фармацевтическая композиция была составлена, ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества, кристалла или в виде обезвоженного или лиофилизированного порошка. Такие составы можно хранить либо в готовой к применению форме, либо в форме (например, лиофилизированной), которую восстанавливают перед введением.

[176] Биологическую активность фармацевтической композиции, указанной в данном документе, можно определять, например, с помощью анализов цитотоксичности *in vitro*, описанных в следующих примерах, в WO 99/54440 или в Schlereth et al. (Cancer

Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). "Эффективность" или "эффективность *in vivo*", как применяется в данном документе, относится к ответу на терапию фармацевтической композицией на основе состава по настоящему изобретению с применением, например, стандартизированных критериев ответа NCI. Успех или эффективность терапии *in vivo* с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению относится к эффективности композиции в отношении предполагаемой для нее задачи, т. е. способности композиции достигать желаемого эффекта, т. е. истощения количества патологических клеток, например, опухолевых клеток. Эффективность *in vivo* можно отслеживать посредством общепринятых стандартных способов для соответствующих нозологических форм, включая без ограничения подсчет количества лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, сортировку клеток с активированной флуоресценцией, аспирацию костного мозга. В дополнение можно применять различные параметры клинической биохимии, специфические для конкретного заболевания, и другие общепринятые стандартные способы. Кроме того, можно применять компьютерную томографию, рентген, ядерную магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионное томографическое сканирование, исследования биоптатов/гистологических срезов лимфатических узлов и другие общепринятые стандартные способы.

[177] Другой значительной проблемой в разработке лекарственных средств, таких как фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, является прогнозируемое модулирование фармакокинетических свойств. В связи с этим можно устанавливать фармакокинетический профиль лекарственного средства-кандидата, т. е. профиль фармакокинетических параметров, которые влияют на способность конкретного лекарственного средства обеспечивать лечение указанного состояния. Фармакокинетические параметры лекарственного средства, влияющие на способность лекарственного средства обеспечивать лечение определенной нозологической формы, включают без ограничения период полужизни, объем распределения, метаболизм при первом прохождении через печень и степень связывания с белками сыворотки крови. На эффективность данного лекарственного средства может влиять любой из параметров, упомянутых выше.

[178] "Период полужизни" означает время, необходимое для того, чтобы количество уменьшилось вдвое по сравнению с его первоначальным значением. В медицинских науках упоминается период полужизни веществ или лекарственных средств в организме человека. В медицинском контексте период полужизни может означать время, за которое вещество/лекарственное средство утрачивает половину своей активности, например, фармакологической, физиологической или радиологической активности. Период полужизни также может описывать время, которое необходимо для того, чтобы концентрация лекарственного средства или вещества (например, конструкции по настоящему изобретению) в плазме/сыворотке крови достигла половины своего стационарного значения ("период полужизни в сыворотке крови"). Как правило, устранение или удаление введенного вещества/лекарственного средства относится к

очищению организма посредством биологических процессов, таких как метаболизм, экскреция, а также с участием функции почек и печени. "Метаболизм при первом прохождении" представляет собой явление метаболизма лекарственных средств, при котором концентрация лекарственного средства понижается до того, как оно попадет в кровоток. Это доля лекарственного средства, утраченная в процессе абсорбции. Соответственно, под "метаболизмом при первом прохождении через печень" понимается склонность лекарственного средства к метаболизму при первом контакте с печенью, т. е. во время его первого прохождения через печень. "Объем распределения" (VD) означает степень, в которой лекарственное средство распределяется в тканях организма, а не в плазме крови, причем более высокое значение VD указывает на большую степень распределения в тканях. Удержание лекарственного средства может происходить во всех различных компартментах организма, таких как внутриклеточное и внеклеточное пространства, ткани и органы и т. п. "Степень связывания с белками сыворотки крови" означает склонность лекарственного средства взаимодействовать и связываться с белками сыворотки крови, такими как альбумин, что приводит к понижению или утрате биологической активности лекарственного средства.

[179] Фармакокинетические параметры также включают биодоступность, лаг-период (T_{lag}), T_{max} , скорость абсорбции и/или C_{max} для данного количества вводимого лекарственного средства. "Биодоступность" относится к доле введенной дозы лекарственного средства/вещества, которая достигает системного кровотока (компартамента крови). При внутривенном введении лекарственного препарата его биодоступность считается равной 100%. Однако, при введении лекарственного препарата другими путями (например, перорально) его биодоступность обычно уменьшается. "Лаг-период" означает задержку по времени между введением лекарственного средства и его выявлением и возможностью его измерения в крови или плазме крови. C_{max} представляет собой максимальную концентрацию в плазме крови, которую достигает лекарственное средство после его введения (и до введения второй дозы). T_{max} представляет собой время, за которое достигается C_{max} . На время, за которое достигается концентрация лекарственного средства в крови или ткани, которая требуется для биологического действия, влияют все параметры. Фармакокинетические параметры конструкций, проявляющих межвидовую специфичность, можно определить в доклиническом тестировании на животных с участием приматов, отличных от шимпанзе, как указано выше, и они изложены, например, в Schlereth et al. (см. выше).

[180] В одном варианте осуществления предусмотрена конструкция по настоящему изобретению (или конструкция, полученная согласно способу по настоящему изобретению) для применения в качестве лекарственного препарата, в частности, для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности проявлений (предпочтительно лечении) заболевания, предпочтительно опухолевого заболевания, более предпочтительно новообразования, рака или опухоли. В другом варианте осуществления предусмотрено применение конструкции по настоящему изобретению

(или конструкции, полученной согласно способу по настоящему изобретению) при изготовлении лекарственного препарата для предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, предпочтительно опухолевого заболевания, более предпочтительно новообразования, рака или опухоли. Также подразумевается обеспечение способа предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, предпочтительно опухолевого заболевания, более предпочтительно новообразования, рака или опухоли, включающего стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, конструкции по настоящему изобретению (или конструкции, полученной согласно способу по настоящему изобретению). Термины "нуждающийся субъект", "пациент" или "нуждающийся в лечении" включают тех, у кого уже имеется заболевание, а также тех, у кого заболевание должно быть предупреждено. Данные термины также включают человека или других субъектов-млекопитающих, которые получают либо профилактическое, либо терапевтическое лечение.

[181] Полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению и составы/фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются применимыми в лечении, уменьшении интенсивности проявлений и/или предупреждении медицинских состояний, как описано в данном документе, у нуждающегося в этом пациента. Термин "лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Лечение включает применение или введение полипептидов/полипептидных конструкций/фармацевтической композиции в организм, выделенную ткань или клетку нуждающегося пациента или субъекта, у которого имеются описываемое в данном документе заболевание/нарушение, симптом такого заболевания/нарушения или предрасположенность к развитию такого заболевания/нарушения, с целью лечения, излечения, смягчения, облегчения, изменения, исправления, уменьшения интенсивности проявлений, улучшения в отношении заболевания, симптома заболевания или предрасположенности к заболеванию или оказания воздействия на них. Термин "уменьшение интенсивности проявлений", применяемый в данном документе, относится к улучшению болезненного состояния пациента путем введения полипептидной конструкции согласно настоящему изобретению такому нуждающемуся в этом пациенту или субъекту. Такое улучшение может представлять собой замедление или остановку прогрессирования заболевания у пациента и/или уменьшение степени тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты или продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждение нарушений или недееспособности вследствие заболевания. Применяемый в данном документе термин "предупреждение" означает предотвращение возникновения или повторного возникновения указанного в данном документе заболевания путем введения конструкции согласно настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

[182] Термин "заболевание" относится к любому состоянию, для которого будет наблюдаться положительный результат лечения с помощью конструкции или фармацевтической композиции, описанных в данном документе. Оно включает

хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые являются причиной предрасположенности млекопитающего к рассматриваемому заболеванию. Заболевание предпочтительно представляет собой опухолевое заболевание, более предпочтительно новообразование, рак или опухоль. Заболевание, новообразование, рак или опухоль предпочтительно являются положительными по опухолевому антигену, предпочтительно такими, определение которым дано в данном документе выше, т. е. они характеризуются экспрессией или сверхэкспрессией опухолевого антигена, предпочтительно такими, определение которым дано в данном документе выше. Сверхэкспрессия опухолевого антигена означает, что имеет место увеличение на по меньшей мере 10%, в частности на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 750%, по меньшей мере 1000% и даже более. Экспрессия предпочтительно обнаруживается только в пораженной ткани, в то время как экспрессия в соответствующей здоровой ткани отсутствует или практически не поддается выявлению. Согласно настоящему изобретению заболевания, связанные с клетками, экспрессирующими опухолевый антиген, предпочтительно клетками, которые определены в данном документе выше, включают раковые заболевания. Кроме того, согласно настоящему изобретению раковые заболевания предпочтительно представляют собой заболевания, при которых раковые клетки экспрессируют опухолевый антиген. В соответствии с настоящим изобретением заболевание, предпочтительно опухолевое заболевание, более предпочтительно новообразование, опухоль или рак, предпочтительно характеризуется наличием ВСМА-положительных, CD123-положительных, CD19-положительных, CD20-положительных, CD22-положительных, CD33-положительных, CD70-положительных, CDH19-положительных, CDH3-положительных, CLL1-положительных, CS1-положительных, CLDN6-положительных, CLDN18.2-положительных, DLL3-положительных, EGFRvIII-положительных, FLT3-положительных, MAGEB2-положительных, MART1-положительных, MSLN-положительных, MUC17-положительных, PSMA-положительных или STEAP1-положительных клеток. Другими словами, опухолевое заболевание, более предпочтительно новообразование, опухоль или рак, предпочтительно связано с наличием ВСМА-положительных, CD123-положительных, CD19-положительных, CD20-положительных, CD22-положительных, CD33-положительных, CD70-положительных, CDH19-положительных, CDH3-положительных, CLL1-положительных, CS1-положительных, CLDN6-положительных, CLDN18.2-положительных, DLL3-положительных, EGFRvIII-положительных, FLT3-положительных, MAGEB2-положительных, MART1-положительных, MSLN-положительных, MUC17-положительных, PSMA-положительных или STEAP1-положительных клеток; поэтому опухолевое заболевание, более предпочтительно новообразование, опухоль или рак, могут называться ВСМА-положительными, CD123-положительными, CD19-положительными, CD20-положительными, CD22-положительными, CD33-положительными, CD70-положительными, CDH19-положительными, CDH3-положительными, CLL1-

положительными, CS1-положительными, CLDN6-положительными, CLDN18.2-положительными, DLL3-положительными, EGFRvIII-положительными, FLT3-положительными, MAGEB2-положительными, MART1-положительными, MSLN-положительными, MUC17-положительными, PSMA-положительными или STEAP1-положительными новообразованием, опухолью или раком. В данном документе подразумевается, что каждое из указанных положительных по опухолевому антигену новообразований, опухолей или видов рака можно предупредить, лечить или уменьшить интенсивность проявлений с применением полипептида или полипептидной конструкции согласно настоящему изобретению, которые содержат связывающий домен к опухолевому антигену, экспрессируемому клетками, с которыми связаны указанные новообразование, опухоль или рак. BCMA-положительные, CD123-положительные, CD19-положительные, CD20-положительные, CD22-положительные, CD33-положительные, CD70-положительные, CDH19-положительные, CDH3-положительные, CLL1-положительные, CS1-положительные, CLDN6-положительные, CLDN18.2-положительные, DLL3-положительные, EGFRvIII-положительные, FLT3-положительные, MAGEB2-положительные, MART1-положительные, MSLN-положительные, MUC17-положительные, PSMA-положительные или STEAP1-положительные новообразование, опухоль или рак можно предупреждать, лечить или уменьшить интенсивность проявлений с применением полипептида или полипептидной конструкции согласно настоящему изобретению, которые содержат связывающий домен к BCMA (в случае BCMA-положительных новообразования, опухоли или рака), CD123 (в случае CD123-положительных новообразования, опухоли или рака), CD19 (в случае CD19-положительных новообразования, опухоли или рака), CD20 (в случае CD20-положительных новообразования, опухоли или рака), CD22 (в случае CD22-положительных новообразования, опухоли или рака), CD33 (в случае CD33-положительных новообразования, опухоли или рака), CD70 (в случае CD70-положительных новообразования, опухоли или рака), CDH19 (в случае CDH19-положительных новообразования, опухоли или рака), CDH3 (в случае CDH3-положительных новообразования, опухоли или рака), CLL1 (в случае CLL1-положительных новообразования, опухоли или рака), CS1 (в случае CS1-положительных новообразования, опухоли или рака), CLDN6 (в случае CLDN6-положительных новообразования, опухоли или рака), CLDN18.2 (в случае CLDN18.2-положительных новообразования, опухоли или рака), DLL3 (в случае DLL3-положительных новообразования, опухоли или рака), EGFRvIII (в случае EGFRvIII-положительных новообразования, опухоли или рака), FLT3 (в случае FLT3-положительных новообразования, опухоли или рака), MAGEB2 (в случае MAGEB2-положительных новообразования, опухоли или рака), MART1 (в случае MART1-положительных новообразования, опухоли или рака), MSLN (в случае MSLN-положительных новообразования, опухоли или рака), MUC17 (в случае MUC17-положительных новообразования, опухоли или рака), PSMA (в случае PSMA-положительных

новообразования, опухоли или рака) и STEAP1 (в случае STEAP1-положительных новообразования, опухоли или рака) соответственно.

[183] "Новообразование" представляет собой аномальный рост ткани, обычно, но не всегда, образующий массу. Когда также образуется масса, ее обычно называют "опухолью". Новообразования или опухоли могут быть доброкачественными, потенциально злокачественными (предраковыми) или злокачественными (раковыми). Злокачественные новообразования/опухоли обычно называют раком. Они обычно проникают в окружающую ткань и разрушают ее, и могут образовывать метастазы, т. е. они распространяются в другие части, ткани или органы тела. "Первичная опухоль" представляет собой опухоль, растущую в анатомическом участке, где прогрессирование опухоли началось и продолжилось с образованием раковой массы. Большинство видов рака развиваются в своем первичном очаге, но затем образуют метастазы или распространяются в другие части (например, ткани и органы) тела. Эти дополнительные опухоли являются "вторичными опухолями". Большинство видов рака по-прежнему называют по их первичному очагу, даже после того, как они распространились в другие части тела.

[184] Виды лимфомы и лейкоза представляют собой лимфоидные новообразования. Для целей настоящего изобретения они также охватываются терминами "опухоль" и "рак". Для целей настоящего изобретения термины "новообразование", "опухоль" и "рак" могут применяться взаимозаменяемо, и они предусматривают как первичные опухоли/виды рака, так и вторичные опухоли/виды рака (или "метастазы"), а также массообразующие новообразования (опухоли) и лимфоидные новообразования (такие как виды лимфомы и лейкоза) и минимальное остаточное заболевание (MRD).

[185] Термин "минимальное остаточное заболевание" (MRD) относится к свидетельству наличия небольшого числа остаточных раковых клеток, которые остаются у пациента после лечения рака, например, когда пациент находится в ремиссии (без симптомов или признаков заболевания). Очень небольшое число оставшихся раковых клеток обычно не может быть выявлено обычными способами, поскольку стандартные тесты, применяемые для оценки или выявления рака, являются недостаточно чувствительными для выявления MRD. В настоящее время доступны очень чувствительные молекулярно-биологические тесты в отношении MRD, такие как проточная цитометрия, ПЦР и секвенирование нового поколения. С помощью этих тестов можно измерять минимальные уровни раковых клеток в образцах тканей, иногда всего одну раковую клетку на миллион нормальных клеток. В контексте настоящего изобретения подразумевается, что термины "предупреждение", "лечение" или "уменьшение интенсивности проявлений" рака также охватывают "предупреждение, лечение или уменьшение интенсивности проявлений MRD", независимо от того, было ли выявлено MRD или нет.

[186] Конструкцию по настоящему изобретению, как правило, конструируют для конкретных путей и способов введения, для конкретных дозировок и частот введения, для

конкретных средств лечения конкретных заболеваний, с определенными диапазонами биодоступности и способности сохранения в организме, помимо прочего. Материалы для композиции предпочтительно составляют при концентрациях, которые являются приемлемыми для определенного участка введения. Таким образом, составы и композиции могут быть разработаны в соответствии с настоящим изобретением для доставки посредством любого подходящего пути введения. В контексте настоящего изобретения пути введения включают без ограничения местные пути, энтеральные пути и парентеральные пути.

[187] Если фармацевтическая композиция была лиофилизирована, то лиофилизированный материал сначала восстанавливают в соответствующей жидкости перед введением. Лиофилизированный материал можно восстанавливать, например, в бактериостатической воде для инъекций (BWFI), физиологическом солевом растворе, фосфатно-солевом буферном растворе (PSB) или в том же составе, в котором белок находился перед лиофилизацией. Фармацевтические композиции и конструкция по настоящему изобретению в особенности применимы для парентерального введения, например, внутривенной доставки, например, путем инъекции или путем инфузии. Фармацевтические композиции можно вводить с применением устройства медицинского назначения. Примеры устройств медицинского назначения для введения фармацевтических композиций описаны в патентах США №№ 4475196, 4439196, 4447224, 4447233, 4486194, 4487603, 4596556, 4790824, 4941880, 5064413, 5312335, 5312335, 5383851 и 5399163.

[188] Композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту в подходящей дозе, которую можно определить, например, в исследованиях с повышением дозы. Как изложено выше, описанную в данном документе конструкцию по настоящему изобретению, проявляющую межвидовую специфичность, преимущественно можно применять в доклиническом тестировании с участием отличных от шимпанзе приматов. Режим введения дозы будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в области медицины, дозировки в случае каждого пациента зависят от множества факторов, в том числе от размеров тела, площади поверхности тела, возраста пациента, конкретного соединения, подлежащего введению, пола, времени и пути введения, общего состояния здоровья и других лекарственных средств, вводимых параллельно.

[189] "Эффективная доза" представляет собой количество терапевтического средства, которое является достаточным для достижения или по меньшей мере частичного достижения желаемого эффекта. "Терапевтически эффективная доза" представляет собой количество, которое является достаточным для излечения или по меньшей мере частичной остановки развития заболевания и его осложнений, признаков или симптомов у пациента, страдающего заболеванием. Количества или дозы, эффективные для этого применения, будут зависеть от заболевания, подлежащего лечению (показания), доставляемой конструкции, терапевтического контекста и целей, тяжести заболевания, предшествующей

терапии, истории болезни пациента и его ответа на терапевтическое средство, пути введения, размера (веса тела, площади поверхности тела) и/или состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента и общего состояния собственной иммунной системы пациента. Надлежащая доза может быть скорректирована по решению лечащего врача для получения оптимального терапевтического эффекта.

[190] Терапевтически эффективное количество конструкции по настоящему изобретению предпочтительно приводит к уменьшению тяжести симптомов заболевания, увеличению частоты или длительности бессимптомных периодов или предупреждению нарушений или недееспособности вследствие заболевания. При лечении опухолей, характеризующихся экспрессией опухолевого антигена, терапевтически эффективное количество конструкции по настоящему изобретению, содержащей связывающий домен к указанному опухолевому антигену, предпочтительно подавляет рост опухолевых клеток на по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 90% относительно пациентов, не подвергавшихся лечению. Способность соединения подавлять рост опухоли также можно оценить в животной модели, являющейся прогностической в отношении эффективности применительно к опухолям у человека.

[191] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий конструкцию по настоящему изобретению, конструкцию, полученную в согласно способу по настоящему изобретению, полинуклеотид по настоящему изобретению, вектор по настоящему изобретению и/или клетку-хозяина по настоящему изобретению. В контексте настоящего изобретения термин "набор" означает два или более компонентов, один из которых соответствует конструкции, фармацевтической композиции, полинуклеотиду, вектору или клетке-хозяину по настоящему изобретению, упакованных вместе в контейнере, емкости или иным образом. Следовательно набор может быть описан как совокупность продуктов и/или инструментов, достаточных для достижения определенной цели, которые могут продаваться как единое целое.

[192] Подразумевается, что дополнительный компонент набора по настоящему изобретению представляет собой средство, предпочтительно антитело или конструкцию, которые связываются с белком пути иммунной контрольной точки (таким как PD-1 или CTLA-4) или с костимулирующим рецептором иммунной контрольной точки (таким как 4-1BB). Данные средства более подробно описаны в данном документе выше. Согласно одному варианту осуществления набор содержит конструкцию по настоящему изобретению и антитело или конструкцию, которые связываются с PD-1. Белки, связывающиеся с антителом к PD-1, применимые для данной цели, подробно описаны, например, в документе PCT/US2019/013205. В определенном варианте осуществления набор позволяет осуществлять одновременное и/или последовательное введение

компонентов.

[193] Набор может содержать одну или несколько емкостей (таких как флаконы, ампулы, контейнеры, шприцы, бутылки, пакеты) любых подходящих формы, размера и материала (предпочтительно, например, из водонепроницаемого пластика или стекла), содержащего конструкцию или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению в дозировке, подходящей для введения (см. выше). Набор может дополнительно содержать инструкции по применению (например, в виде информационного листка или инструкции-брошюры), средства для введения конструкции или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такие как шприц, насос, инфузионная система и т. п., средства для восстановления конструкции по настоящему изобретению и/или средства для разбавления конструкции по настоящему изобретению.

[194] В настоящем изобретении также предусмотрены наборы с устройством для введения однократной дозы. Набор по настоящему изобретению также может содержать первую емкость, содержащую высушенную/лиофилизированную конструкцию или фармацевтическую композицию, и вторую емкость, содержащую водный состав. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены наборы, содержащие однокамерные и многокамерные предварительно заполненные шприцы.

[195] Всякий раз при применении в данном документе термина "конструкция" указанный термин относится к применяемым полипептиду/полипептидным конструкциям по настоящему изобретению или к их указанным контролям.

[196] Применяемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, ссылка на "реагент" включает один или несколько таких разных реагентов, и ссылка на "способ" включает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные специалистам в данной области техники, которые можно модифицировать или использовать вместо способов, описанных в данном документе.

[197] Если не указано иное, то термин "по меньшей мере", предшествующий серии элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в серии. Специалистам в данной области техники будут понятны или они будут способны определить посредством проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

[198] Термин "и/или", применяемый в любом месте в данном документе, включает значения "и", "или" и "все элементы или любая другая их комбинация, объединенные указанным термином".

[199] Применяемый в данном документе термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах $\pm 20\%$, предпочтительно в пределах $\pm 15\%$, более предпочтительно в пределах $\pm 10\%$ и наиболее предпочтительно в пределах $\pm 5\%$ от заданной величины или диапазона. Он также включает конкретное значение, например, "приблизительно 50"

включает значение "50".

[200] На протяжении всего настоящего описания и формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать" и его вариации, такие как "содержит" и "содержащий", будут подразумевать включение заявленного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но без исключения любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. Термин "содержащий", при применении в данном документе, можно заменить терминами "включающий" или "предусматривающий", или иногда, при применении в данном документе, термином "имеющий".

[201] Применяемый в данном документе "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в элементе пункта формулы изобретения. Применяемый в данном документе термин "фактически состоящий из" не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики, предусматриваемые пунктом формулы изобретения.

[202] В каждом случае любой из терминов "содержащий", "фактически состоящий из" и "состоящий из" можно заменить любым из оставшихся двух терминов.

[203] В приведенном выше описании и приведенных ниже примерах представлены иллюстративные схемы, но настоящее изобретение не ограничивается конкретными методологиями, методиками, протоколами, материалами, реагентами, веществами и т. д., описанными в данном документе, и, как таковое, может варьироваться. Применяемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления. Применяемая в данном документе терминология не подразумевает ограничения объема настоящего изобретения, который определяется исключительно формулой изобретения. Аспекты настоящего изобретения представлены в независимых пунктах формулы изобретения. Некоторые необязательные признаки настоящего изобретения представлены в зависимых пунктах формулы изобретения.

[204] Все публикации и патенты, упоминаемые по всему тексту настоящего описания (включая все патенты, заявки на патенты, научные публикации, технические характеристики и инструкции от производителя и т. п.) выше или ниже, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте. Все изложенное в данном документе не следует воспринимать как признание того, что данное изобретение не имеет права противопоставлять такое описание на основании более раннего изобретения. В тех случаях, когда включенный посредством ссылки материал противоречит или не согласуется с данным описанием, это описание имеет приоритет относительно любого такого материала.

[205] Лучшее понимание настоящего изобретения и его преимуществ обеспечат следующие примеры, приведенные исключительно в иллюстративных целях. Примеры не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

Краткое описание графических материалов.

[206] **Фигура 1.** Линкер G4S по сравнению с линкером G4R в вариантах молекулы CD33 ViTE®, проанализированных посредством метода SDS-PAGE без стресс-теста.

[207] **Фигура 2.** Варианты PSMA ViTE®, проанализированные посредством метода SDS-PAGE без стресс-теста.

[208] **Фигура 3.** Анализ TDCC мишени 2.

[209] **Фигура 4.** Анализ TDCC мишени 1.

[210] **Фигура 5.** Прямое сравнение молекулы PSMA ViTE® с оптимизированным вариантом молекулы ViTE.

[211] **Фигура 6.** Схематическое изображение сайтов расщепления, обнаруженных в молекуле ViTE Z5S, и введенных стабилизаторов.

Примеры.

[212] **Пример 1. Материалы и способы**

[213] **Создание и экспрессия молекул ViTE**

[214] Отдельные фрагменты ДНК открытых рамок считывания упорядочивали согласно синтезу генов и субклонировали в экспрессионный вектор млекопитающих стандартными способами клонирования. Экспрессионный вектор содержал сигнальный пептид, полученный из IgG, для секретлируемой экспрессии в надосадочную жидкость культуры клеток. Клоны плазмиды с проверенной последовательностью трансфецировали в клетки CHO, через 7 дней собирали надосадочную жидкость культуры клеток из стабильного пула клеток. Надосадочную жидкость культуры клеток хранили при -80°C до очистки белка.

[215] **Хроматографический анализ результатов очистки ViTE**

[216] Очистку белка проводили посредством аффинной хроматографии с белком A (Cytiva, колонка Mab Select SuRe) с последующей эксклюзионной хроматографией (HiLoad® 16/600 Superdex®, 200 пг, GE Healthcare). Согласно сигналу для OD, равной 280 нм (синие), совмещали пики и анализировали MW посредством метода SDS-PAGE. Белковых мономеры, соответствующие пикам, составляли в 10 mM цитрате, 75 mM лизине, 4% трегалозе и делили на аликвоты для хранения при -80°C.

[217] **Анализ посредством метода SDS-PAGE**

[218] Образцы денатурировали при 95°C в течение 5 мин и подвергали SDS-PAGE в невосстанавливающих (-DTT) или восстанавливающих (+DTT) условиях. Впоследствии гели окрашивали/обесцвечивали красителем instant blue для визуализации полос белков.

[219] **Анализ связывания методом FACS в условиях in vitro**

[220] Очищенные конструкции на основе антител ViTE® применяли для проточной цитометрии с целью определения связывания с клетками CHO, трансфицированными целевым антигеном, или с линией человеческих CD3-положительных Т-клеток (HPV-ALL), или с человеческими РВМС, полученными от здоровых добровольцев. Молекулы ViTE окрашивали с применением PE-конъюгированных антител к человеческому IgG (1:200). Анализ проводили при концентрации 100/10/1/0,1 нМ молекул ViTE® в течение 30 минут при 4°C. Окрашивание сравнивали с клетками, окрашенными только

вторичными PE-конъюгированными поликлональными Ab, специфичными к человеческому Fc.

[221] Анализ цитотоксичности на основе FACS с нестимулированными человеческими PBMC

[222] Выделение эффекторных клеток

[223] Человеческие мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) получали посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла из обогащенных препаратов лимфоцитов (лейкоцитарных пленок), побочного продукта банков крови, в которых собирают кровь для трансфузий. Лейкоцитарные пленки были предоставлены местным банком крови, и PBMC были получены на следующий день после сбора крови. После центрифугирования в плотности фиколла и обильных промываний с помощью PBS согласно Дульбекко (Gibco) удаляли оставшиеся эритроциты из PBMC посредством инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 mM NH₄Cl, 10 mM KHCO₃, 100 мкМ EDTA). Оставшиеся лимфоциты в основном включают В- и Т-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. PBMC поддерживали в культуре при 37°C/5% CO₂ в среде RPMI (Gibco) с 10% FCS (Gibco).

[224] Выделение пан-Т-клеток

[225] Т-клетки человека выделяли из PBMC с применением набора для выделения пан-Т-клеток человека Miltenyi Biotec (130-096-535) протоколом, представленным с набором. Затем Т-клетки выделяли с применением колонок LS (Miltenyi Biotec, № 130-042-401). Т-клетки культивировали в полной среде RPMI, т. е. RPMI1640 (Biochrom AG, № FG1215), дополненной 10% FBS (Bio West, № S1810), 1 x заменимых аминокислот (Biochrom AG, № K0293), 10 mM буфером Hepes (Biochrom AG, № L1613), 1 mM пируватом натрия (Biochrom AG, № L0473) и 100 ед./мл смеси пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, № A2213) при температуре 37°C в инкубаторе до необходимости.

[226] Мечение клеток-мишеней

[227] Для анализа лизиса клеток в анализах методом проточной цитометрии для мечения целевых трансфицированных клеток CHO в качестве клеток-мишеней и различения их от эффекторных клеток применяли флуоресцентный мембранный краситель DiOC18 (DiO) (Thermo Fisher, № V22886). Вкратце, клетки собирали, один раз промывали с помощью PBS и доводили до концентрации, составляющей 10⁶ клеток/мл, в PBS, содержащем 2% (об./об.) FBS и мембранный краситель DiO (5 мкл/10⁶ клеток). После инкубации в течение 3 мин при температуре 37°C клетки дважды промывали в полной среде RPMI и доводили число клеток до концентрации, составляющей 1,25×10⁵ клеток/мл. Жизнеспособность клеток определяли с применением счетчика Nucleocounter NC-250 (Chemometec) и красителя Solution18, содержащего акридиновый оранжевый и DAPI (Chemometec).

[228] Анализ на основе проточной цитометрии

[229] Данный анализ был разработан для количественной оценки лизиса

трансфицированных мишенями клеток СНО яванского макака или человека в присутствии серийных разведений конструкций на основе биспецифических антител. Смешивали равные объемы клеток-мишеней, меченных с помощью DiO, и эффекторных клеток (т. е. РВМС без CD14+ клеток) с получением соотношения Е:Т-клеток, составляющего 10:1. По 160 мкл данной суспензии переносили в каждую лунку 96-луночного планшета. Добавляли 40 мкл серийных разведений соответствующих мишени x конструкций на основе биспецифических антител к CD3 и биспецифического отрицательного контроля (конструкции на основе биспецифического антитела на основе CD3, распознающего нерелевантный целевой антиген) или полной среды RPMI в качестве дополнительного отрицательного контроля. Опосредованная биспецифическими антителами цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением и с атмосферой 7% CO₂. Затем переносили клетки в новый 96-луночный планшет и потерю целостности мембран клеток-мишеней отслеживали посредством внесения йодида пропидия (PI) в конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл. PI является непроницаемым для мембран красителем, который в норме отсутствует у жизнеспособных клеток, тогда как мертвые клетки поглощают его, и их можно идентифицировать с помощью флуоресцентного излучения.

[230] Образцы измеряли методом проточной цитометрии на приборе iQue Plus (Intellicyt, теперь Sartorius) и анализировали с помощью программного обеспечения Forecyt (Intellicyt). Клетки-мишени идентифицировали как DiO-положительные клетки. PI-отрицательные клетки-мишени классифицировали как живые клетки-мишени. Процент цитотоксичности рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Цитотоксичность [\%]} = \frac{n \text{ мертвых клеток-}}{n \text{ клеток-мишеней}} \times 100$$

n=число событий

[231] С применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad Software, Сан-Диего) строили график процента цитотоксичности в зависимости от соответствующих концентраций конструкции на основе биспецифического антитела. Кривые доза-ответ анализировали с помощью четырех-параметрических логистических регрессионных моделей для оценки сигмовидных кривых доза-ответ с фиксированным угловым коэффициентом Хилла и рассчитывали значения EC50.

[232] Стресс-тест образцов

[233] Термическое разрушение индуцировали путем инкубирования образцов в буфере для состава при температуре 40°C в течение 4 недель. Физиологическое разрушение по причине рН (скачка рН) индуцировали путем регулирования значения рН образцов в составе до 7,2 с помощью фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) с

последующей инкубацией при температуре 37°C в течение 4 недель.

[234] Получение раствора

[235] Денатурирующий буфер (6 М гуанидина HCl, 200 мМ Tris, 20 мМ метионина, pH 8,3) получали путем добавления 20 мл 1 М гидрохлорида гидроксиметиламинометана (Tris), pH 8,3 (Teknova, Сент-Луис, Миссури, № T1083), к 87,5 мл 8 М гуанидина HCl (Pierce, Рокфорд, Иллинойс, каталожный № 24115) с последующим добавлением 299 мг L-метионина (J.T. Baker, каталожный № 2085-05). Регулировали значение pH раствора до 8,3 с помощью 1 н. раствора соляной кислоты (HCl) (Ricca, Арлингтон, Техас, каталожный № R3700100-120A) или 1 н. раствора гидроксида натрия (NaOH) (Merck, Кенилворт, Нью-Джерси, каталожный № 1.09137.100). Объем регулировали до 100 мл водой со степенью чистоты "для HPLC". Восстановительный раствор (500 мМ DTT) получали путем растворения 7,7 мг предварительно взвешенного дитиотреитола (DTT) (Pierce, Рокфорд, Иллинойс, каталожный № 20291) в 100 мкл денатурирующего буфера. Раствор для алкилирования (500 мМ NaIAA) получали путем растворения 15-65 мг йодоацетата натрия (NaIAA) (Sigma, Сент-Луис, Миссури, каталожный № I-9148) в определенном объеме денатурирующего буфера, достаточном для получения 500 мМ NaIAA. Буфер для расщепления (50 мМ Tris, 20 мМ метионина, pH 7,8) получали путем растворения 299 мг L-метионина в 10 мл 1 М Tris, pH 7,8, и добавления 100 мл воды со степенью чистоты "для HPLC". Регулировали значение pH раствора до 7,8 с помощью 1 н. раствора соляной кислоты (HCl) (Ricca, Арлингтон, Техас, каталожный № R3700100-120A) или 1 н. раствора гидроксида натрия (NaOH) (Merck, Кенилворт, Нью-Джерси, каталожный № 1.09137.100) и объем регулировали до 100 мл водой со степенью чистоты "для HPLC". Растворы ферментов (трипсин в концентрации 1 мг/мл, эластаза нейтрофилов в концентрации 1 мг/мл) получали путем добавления 100 мкл буфера для расщепления к 100 мкг трипсина (Roche, Базель, Швейцария, каталожный № 03708969001) или 100 мкг эластазы нейтрофилов (Elastin Products Company, Оуэнсвилл, Миссури, каталожный № SE563). Раствор для остановки расщепления (8 М гуанидина HCl, 250 мМ ацетата, pH 4,7) получали путем растворения 76,4 г гуанидина HCl (Sigma, Сант-Луис, Миссури, каталожный № 50933) и 1,0 г ацетата натрия (Sigma, каталожный № 32319) в 95 мл воды со степенью чистоты "для HPLC". Затем добавляли 716 мкл ледяной уксусной кислоты (Sigma, Сант-Луис, Миссури, каталожный № 320099) и регулировали значение pH до 4,7 с помощью либо HCl, либо NaOH. Затем объем регулировали до 100 мл водой со степенью чистоты "для HPLC".

[236] Последовательное расщепление с помощью центробежного фильтра для MWCO

[237] Добавляли 200 мкл денатурирующего буфера в центрифугу с отсечкой по молекулярному весу 30 кДа, состоящей из мембранного блока, расположенного внутри центрифужной пробирки для сбора фильтрата. (Millipore, Биллерика, Массачусетс, каталожный № MRCF0R030, или Pall, Порт-Вашингтон, Нью-Йорк, каталожный № OD030C34). На данном устройстве производили центрифугирование в течение 10 мин при

14000 g с применением центрифуги Eppendorf 5430. Фильтрат удаляли. Добавляли 100 мкл образца в буфере для составления в фильтровальное устройство и центрифугировали в течение 10 мин на 14000 g. Фильтрат удаляли. В случае каждого образца добавляли 3 мкл восстанавливающего раствора к 37 мкл денатурирующего буфера и вносили 40 мкл данного раствора в содержимое фильтровального устройства. Образцы подвергали денатурации и восстановлению путем инкубирования на водяной бане при 37°C в течение 30 мин. В случае каждого образца добавляли 7 мкл алкилирующего раствора к 33 мкл денатурирующего буфера и добавляли 40 мкл данного раствора в содержимое фильтровального устройства. Образцы подвергали алкилированию путем инкубирования при комнатной температуре в темноте в течение 20 мин. В случае каждого образца добавляли 4 мкл денатурирующего раствора к 36 мкл денатурирующего буфера и для гашения алкилирования добавляли 40 мкл данного раствора в содержимое фильтровального устройства. Затем образцы центрифугировали в течение 15 мин при 14000 g и фильтрат удаляли. К образцу добавляли 200 мкл буфера для расщепления, содержимое фильтровального устройства центрифугировали в течение 15 мин при 14000 g и фильтрат удаляли; это повторяли еще два раза для удаления денатурирующих, восстанавливающих и алкилирующих средств. В случае каждого образца добавляли 5 мкл раствора трипсина к 35 мкл буфера для расщепления и добавляли 40 мкл данного раствора в содержимое фильтровального устройства (соотношение фермент:субстрат составляло 1:20). Образец инкубировали на водяной бане при 37°C в течение 60 мин. Содержимое фильтровального устройства переносили в новую пробирку для сбора (пробирку 2 для сбора). Первоначальную пробирку для сбора (пробирку для сбора 1) откладывали. Содержимое фильтровального устройства центрифугировали в течение 10 мин при 14000 g. Фильтрат, который содержал триптические пептиды, сохраняли в пробирке 2 для сбора. По 20 мкл буфера для расщепления добавляли в содержимое фильтрующего устройства, содержимое фильтрующего устройства (в пробирке 2 для сбора) центрифугировали в течение 10 мин при 14000 g и фильтрат сохраняли в пробирке 2 для сбора; данную процедуру повторяли еще раз. Содержимое фильтрующего устройства снова переносили в пробирку 1 для сбора, и пробирку 2 для сбора откладывали. В случае каждого образца добавляли 5 мкл раствора эластазы нейтрофилов в 35 мкл буфера для расщепления и добавляли 40 мкл данного раствора в содержимое фильтровального устройства (теперь в пробирке 1 для сбора соотношение фермент:субстрат составляло 1:20, исходя из исходного материала). Образец инкубировали на водяной бане при 37°C в течение 30 мин. Содержимое фильтровального устройства переносили в пробирку 2 для сбора. Пробирку 1 для сбора удаляли. Содержимое фильтровального устройства центрифугировали в течение 10 мин при 14000 g. Фильтрат, который содержал пептиды, полученные в результате расщепления эластазой нейтрофилов, сохраняли в пробирке 2 для сбора (вместе с триптическими пептидами с предыдущих стадий). По 20 мкл буфера для расщепления добавляли в содержимое фильтрующего устройства, содержимое фильтрующего устройства (в пробирке 2 для сбора) центрифугировали в течение 10 мин при 14000 g и

фильтрат сохраняли в пробирке 2 для сбора; данную процедуру повторяли еще раз. Расщепление гасили добавлением 160 мкл буфера для гашения расщепления в пробирку 2 для сбора.

[238] Условия проведения UPLC

[239] В случае всех образцов подвижная фаза А состояла из 0,1% раствора муравьиной кислоты в воде, и подвижная фаза В состояла из 0,1% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле. Пептиды разделяли с применением колонки ВЕН С18, 1,7 мкм, 2,1×150 мм для UPLC (Waters, Милфорд, Массачусетс, каталожный № 186003556). Разделения методом UPLC производили с применением либо системы Thermo Scientific U-3000 (Уолтем, Массачусетс), либо системы Waters Acquity H-Class (Милфорд, Массачусетс) и либо системы Agilent 1290 (Санта-Клара, Калифорния) с использованием градиентов, указанных в таблице 1. В зависимости от исходного материала в колонку вносили ~3-4 мкг образца.

[240] Условия проведения MS

[241] Пептиды, полученные в результате расщепления, анализировали с применением Thermo Scientific Q Exactive (Уолтем, Массачусетс), Thermo Scientific Q Exactive Plus (Уолтем, Массачусетс) или Thermo Scientific Q Exactive BioPharma (Уолтем, Массачусетс). Поскольку применяли несколько приборов, параметры сбора данных немного варьировались в зависимости от прибора. Приборы работали в режиме зависимости от данных (верхние 4-8) в диапазоне сканирования 200-2000 масса/заряд. Мишень AGC устанавливали на уровне 1E6 для сканирований MS1 и 5E5 для сканирований MSMS. Данные сканирования MS1 собирали при разрешении 35000 или 140000, и данные сканирования MS2 собирали при разрешении 17500. Для сканирований MSMS устанавливали интервал изоляции 2-4 масса/заряд. Пики с неопределенными состояниями заряда и состояниями заряда выше 8 исключали из результатов MSMS. Динамическое исключение задавали на уровне 10 с. Задействовали блокировку массы на уровне значения масса/заряд, составляющего 391,28430.

[242] Анализ данных

[243] Для идентификации пептидов данные MS анализировали методом поиска с помощью MassAnalyzer (данные собирали на протяжении нескольких месяцев, поэтому были применены несколько версий MassAnalyzer). Карбоксиметилирование указывали как статическую модификацию. В зависимости от эксперимента расщепление задавали либо неспецифическое, либо по С-концу аминокислот KRVITAL. В случае всех поисков соотношение сигнал/шум задавали равным 20, точность определения массы составляла 15 ppm, и уровень достоверности задавали на уровне 0,95. В случае карт охвата последовательностей минимальную площадь пика задавали на уровне 1% от основного пика, порог относительной площади пика задавали на уровне 17%, минимальный уровень достоверности задавали на уровне 0,95 и максимальную массу пептида задавали на уровне 15000. Для количественной оценки данные MS обрабатывали с помощью Skyline. Рабочие журналы Skyline создавали с применением пептидов, идентифицированных с помощью

результатов поиска в MassAnalyzer.

[244] Таблица 1. Градиент UHPLC. Данные MS собирали только в диапазоне 10-78 мин. В течение первых 10 мин поток отводили от устройства для MS, чтобы можно было смыть реагенты, применяемые при подготовке образца. После получения данных MS колонку промывали и уравнивали (78-123 мин). В ходе данного периода поток отводили от устройства для MS.

Время (мин)	% подвижной фазы В	Скорость потока (мл/мин)	Температура колонки (°C)
0,0	1,0	0,25	50
10,0	1,0	0,25	50
11,0	10,0	0,25	50
78,0	36,0	0,25	50
80,0	90,0	0,25	50
85,0	90,0	0,25	50
87,0	1,0	0,25	50
89,0	1,0	0,25	50
91,5	10,0	0,25	50
99,5	45,0	0,25	50
101,0	90,0	0,25	50
107,0	90,0	0,25	50
109,0	1,0	0,25	50
123,0	1,0	0,25	50

[245] Пример 2. Результаты

[246] **Анализ посредством метода SDS-PAGE**

[247] Очищенные мономеры полученных молекул ViTE применяли для анализа методом SDS-PAGE в невосстанавливающих и/или восстановленных условиях. За исключением молекул ViTE (W7V, W8I) у всех молекул ViTE наблюдали одну единственную полосу с ожидаемым молекулярным весом в обоих типах условий. В случае молекул ViTE W7V и W8I, которые содержат линкерные повторы G4R, можно было наблюдать дополнительные полосы с более низким молекулярным весом, что указывало на наличие низкомолекулярных (LMW) фрагментов без теста на термический стресс.

[248] **Цитотоксическая активность**

[249] У всех проанализированных молекул ViTE наблюдали цитотоксическую активность в отношении клеток CHO, трансфицированных целевым антигеном. Активность была сопоставима либо с эталонной стандартной молекулой ViTE (мишень 2, фигура 3), либо со стандартными молекулами ViTE, содержащими исходную, менее аффинную целевую связующую молекулу (R5C/P2K, мишень 1, фигура 4).

[250] Тест на термический стресс

[251] Молекулы ViTE подвергали термическому стрессу при 40°C в течение четырех недель и затем анализировали в отношении процента увеличения LMW соединений по сравнению с необработанным контрольным образцом, как описано.

[252] scFv к CD3

[253] Замена стандартного scFv к CD3 на стабилизированный scFv к CD3 в молекулах ViTE (F8I по сравнению с F1D, таблица 1) с линкерными повторами G4Q уменьшала количество LMW соединений на 13,3%. При замене стандартного scFv к CD3 и стандартного одноцепочечного Fc-домена на соответствующие стабилизированные домены количество LMW соединений уменьшалось на 40,9% в контексте линкеров G4Q (M5J по сравнению с Q8I, таблица 1).

[254] Линкер

[255] Молекулы ViTE, содержащие линкерные повторы G4Q вместо линкерных повторов G4S, характеризовались пониженным процентным содержанием LMW соединений на 35,8% в случае молекул ViTE, содержащих стандартный scFv к CD3, сконструированный Cys-зажим scFv к CD3 и стандартный домен scFc (11D по сравнению с F8I, таблица 1).

[256] Без сконструированного Cys-зажима scFv к CD3 молекулы ViTE, содержащие линкерные повторы G4Q, характеризовались на 32,3% меньшим содержанием LMW соединений, чем молекулы ViTE, содержащие линкеры G4S (Z5S по сравнению с Q6S, таблица 1).

[257] Молекулы ViTE, содержащие стандартный scFv к CD3 без сконструированного Cys-зажима scFv к CD3, но со стабилизированным доменом scFc характеризовались понижением содержания LMW соединений на 43,3% в контексте линкерных повторов G4Q по сравнению с линкерными повторами G4S (J1X по сравнению с X7D, таблица 1).

[258] scFc-домен

[259] Стандартный по сравнению со стабилизированным одноцепочечным Fc-доменом в случае молекул ViTE, содержащих линкерные повторы G4Q, стандартная связывающая CD3 молекула и сконструированный Cys-зажим scFv к CD3 характеризовались понижением содержания LMW соединений на 3,2% (F8I по сравнению с M5J, таблица 1).

[260] В комбинации со стабилизированной связывающей CD3 молекулой и сконструированным Cys-зажимом scFv к CD3 модифицированный scFc снижал процент содержания LMW соединений на 34,0% (F1D по сравнению с Q8I).

[261] Линкерные повторы G4Q в комбинации со стандартным scFv к CD3 без сконструированного Cys-зажима scFv к CD3 характеризовались примерно на 37,5% меньшим содержанием LMW соединений в случае содержащей стабилизированный scFc молекулы ViTE (Q6S по сравнению с X7D, таблица 1). Аналогично, стабилизированный домен scFc в молекулах ViTE, содержащих стандартные линкерные повторы G4S,

стандартный scFv к CD3 без сконструированного Cys-зажима, характеризовался примерно на 26,2% меньшим содержанием LMW соединений, чем в случае стандартного scFc-домена (Z5S по сравнению с J1X, таблица 1).

[262] Таблица 1

Различие по стабилизированному scFv к CD3

Молекула	Мишень	CD3	Линкер	scFc	Сус-зажим CD3	% LMW, 4 недели, 40°C	% LMW, понижение
F8I	1	Стандартный	G4Q	Стандартный	Да	27,8%	13,3%
F1D		Стабилизированный				24,1%	
M5J	1	Стандартный	G4Q	Модифицированный	Да	26,9%	40,9%
Q8I		Стабилизированный				15,9%	

Различие по линкерным повторам G₄Q

Молекула	Мишень	CD3	Линкер	scFc	Сус-зажим CD3	% LMW, 4 недели, 40°C	% LMW, понижение
I1D	1	Стандартный	G4S	Стандартный	Да	43,3%	35,8%
F8I			G4Q			27,8%	
Z5S	2	Стандартный	G4S	Стандартный	Нет	21,9%	32,3%
Q6S			G4Q			14,8%	
J1X	2	Стандартный	G4S	Модифицированный	Нет	16,3%	43,3%
X7D			G4Q			9,2%	

Различие по модифицированному scFc

Молекула	Мишень	CD3	Линкер	scFc	Сус-зажим CD3?	% LMW, 4 недели, 40°C	% LMW, понижение
F8I	1	Стандартный	G4Q	Стандартный	Да	27,8%	3,2%
M5J				Модифицированный		26,9%	
F1D	1	Стабилизированный	G4Q	Стандартный	Да	24,1%	34,0%
Q8I				Модифицированный		15,9%	
Z5S	2	Стандартный	G4S	Стандартный	Нет	22,1%	26,2%
J1X				Модифицированный		16,3%	
Q6S	2	Стандартный	G4Q	Стандартный	Нет	14,8%	37,5%
X7D				Модифицированный		9,2%	

Различие по сконструированному Cys-зажиму CD3

Молекула	Мишень	CD3	Линкер	scFc	Сус-зажим CD3	% LMW, 4 недели, 40°C	% LMW, понижение
I1S	1	Стандартный	G4S	Стандартный	Нет	29,0%	-49,3%
I1D					Да	43,3%	
M4T	1	Стабилизированный	G4Q	Стандартный	Нет	23,6%	-2,1%
F1D					Да	24,1%	
S5Z	1	Стабилизированный	G4Q	Модифицированный	Нет	15,5%	-2,6%
Q8I					Да	15,9%	

[263] Сконструированный Cys-зажим scFv к CD3

[264] Введение сконструированного Cys-зажима в scFv к CD3 приводило к увеличению содержания LMW соединений на 49,3% в случае стандартной молекулы ViTE, содержащей стандартный scFv к CD3, стандартные линкерные повторы G4S и стандартный scFc-домен, по сравнению с аналогом молекулы ViTE без введения Cys-зажима CD3.

[265] Молекула ViTE, которая содержала стабилизированный scFv к CD3, линкерные повторы G4Q и стандартный одноцепочечный Fc-домен, характеризовалась увеличением содержания LMW соединений только на 2,1% в случае варианта ViTE со сконструированным Cys-зажимом по сравнению с той же молекулой ViTE без сконструированного Cys-зажима.

[266] Молекула ViTE, содержащая стабилизированный scFv к CD3 и линкер G4Q, но модифицированный одноцепочечный Fc-домен, характеризовалась увеличением содержания LMW соединений на 2,6% в случае молекулы ViTE, содержащей сконструированный по CD3 Cys-зажим.

[267] Примечательно, что процент содержания LMW соединений был небольшим в случае молекул ViTE со сконструированным Cys-зажимом CD3. Тем не менее, молекулы ViTE, содержащие стабилизированные домены, характеризовались более низким процентом LMW соединений по сравнению с эталонной молекулой независимо от наличия Cys-зажима scFv к CD3 (примерно 15,5% LMW соединений по сравнению с 29% без Cys-зажима scFv к CD3 или 15,9% по сравнению с 43,3% соответственно с Cys-зажимом scFv к CD3).

[268] Комбинации

[269] Для молекул, связывающих мишень 1, молекула ViTE S5Z характеризовалась наиболее низким процентом LMW соединений по сравнению с ее эталонной молекулой 11S (15,5% по сравнению с 29%, фигура 5). Если подробно, понижение общего содержания LMW соединений на 46,6% объясняется понижением расщепления линкера scFv к CD3, линкера scFv к мишени и scFc-домена.

[270] В случае молекул ViTE, связывающих мишень 2, X7D характеризовался общим содержанием LMW соединений, составляющим 9,2%, по сравнению с содержанием LMW соединений, составляющим 22,1%, у эталонной молекулы, таким образом, стабилизация понижала содержание LMW соединений на 58,2% за счет замещения линкерных повторов G4S на G4Q и стандартного scFc-домена на стабилизированный scFc-домен.

[271] Таблица 2

Образец	Мишень	Связывающая CD3 молекула	Линкер	scFc-домен	Cys-зажим CD3	% LMW после 4 недель при 40°C	Δ % LMW по сравнению с эталонной молекулой	% понижения расщепления по сравнению с эталонной молекулой
I1S (эталон)	1	Стандартная	G4S	Стандартный	Нет	29,0%	0,0%	0,0%
I1D	1	Стандартная	G4S	Стандартный	Да	43,3%	14,3%	49,3%
F8I	1	Стандартная	G4Q	Стандартный	Да	24,1%	-4,9%	-16,9%
M5J	1	Стандартная	G4Q	Стабилизированный	Да	27,8%	-1,2%	-4,1%
F1D	1	Стабилизированная	G4Q	Стандартный	Да	23,6%	-5,4%	-18,6%
M4T	1	Стабилизированная	G4Q	Стандартный	Нет	26,9%	-2,1%	-7,2%
Q8I	1	Стабилизированная	G4Q	Стабилизированный	Да	15,9%	-13,1%	-45,2%
S5Z	1	Стабилизированная	G4Q	Стабилизированный	Нет	15,5%	-13,5%	-46,6%

[272] Таблица 3

Образец	Мишень	Связывающая CD3 молекула	Линкер	scFc-домен	Cys-зажим CD3	% LMW после 4 недель при 40°C	Δ % LMW по сравнению с эталонной молекулой	% понижения расщепления по сравнению с эталонной молекулой
Z5S	2	Стандартная	G4S	Стандартный	Нет	22,1%	0,0%	0,0%
J1X	2	Стандартная	G4S	Стандартный	Нет	16,3%	-5,8%	-26,2%
Q6S	2	Стандартная	G4Q	Стандартный	Нет	14,8%	-7,3%	-33,0%
X7D	2	Стандартная	G4Q	Стандартный	Нет	9,2%	-12,9%	-58,2%

[273] Заключение

[274] Данные наблюдения свидетельствуют, что стабилизация одиночного домена или линкера (например, scFv к CD3, линкера или scFc) сама по себе способствует понижению % содержания LMW соединений после термического стресса. Кроме того, комбинация линкеров G4Q, стабилизированного scFv к CD3 и стабилизированного домена в молекулах ViTE характеризовалась аддитивными эффектами в отношении общего % содержания LMW соединений (фигура 5, таблица 2).

[275] В протестированных молекулах ViTE, содержащих стандартный scFv к CD3, стандартный линкер и стандартный scFc-домен, сконструированный Cys-зажим CD3 в виде одиночной модификации, наблюдали повышенный % уровня содержания LMW соединений (43,3% по сравнению с 29,0%) в стандартной молекуле ViTE. Однако в контексте стабилизированных доменов сконструированный Cys-зажим CD3 характеризовался менее повышенными % уровней содержания LMW соединений по сравнению с его аналогами без введенного Cys-зажима (2,1% или 2,6%). Примечательно, что общий уровень % содержания LMW соединений после термического стресса был понижен у стабилизированных молекул ViTE, содержащих Cys-зажим CD3, по сравнению

со стандартной контрольной молекулой 11D, а также со стандартной молекулой ViTE без Cys-зажима scFv к CD3 (11S).

[276] Другие мотивы, которые характеризуются расщеплением после термического стресса, и смягчения последствий

[277] В scFv к мишени в молекулах ViTE был идентифицирован сайт расщепления на N-конце доменов VL, начиная с аминокислотной последовательности: DI. В данном случае авторы настоящего изобретения вводили одиночные аминокислотные замены для смягчения последствий для данного сайта расщепления (например, мутацию D□E).

[278] Аналогично, в конструкциях ViTE, которые содержат в последовательности VL-линкер-VH в одной из субъединиц scFv, мотив SSS, встроенный на конце VH (VSS), и линкер SG4X, было продемонстрировано увеличенное расщепление, которое устраняли путем удаления одного серина в линкерной последовательности (SG4X□G4X) с созданием мотива SS, т. е. (VSSGGGGX).

Последовательности

[279] Перечень последовательностей.

SEQ ID NO	Обозначение	Организм	Последовательность
1	G4	Искусственная	GGGG
2	G4A	Искусственная	GGGGA
3	G4C	Искусственная	GGGGC
4	G4D	Искусственная	GGGGD
5	G4E	Искусственная	GGGGE
6	G4F	Искусственная	GGGGF
7	G4G	Искусственная	GGGGG
8	G4H	Искусственная	GGGGH
9	G4I	Искусственная	GGGGI
10	G4K	Искусственная	GGGGK
11	G4L	Искусственная	GGGGL
12	G4M	Искусственная	GGGGM
13	G4N	Искусственная	GGGGN
14	G4P	Искусственная	GGGGP
15	G4Q	Искусственная	GGGGQ
16	G4S	Искусственная	GGGGS
17	G4T	Искусственная	GGGGT
18	G4V	Искусственная	GGGGV

19	G4W	Искусственная	GGGGW
20	G4Y	Искусственная	GGGGY
21	SG4A	Искусственная	SGGGGA
22	SG4C	Искусственная	SGGGGC
23	SG4D	Искусственная	SGGGGD
24	SG4E	Искусственная	SGGGGE
25	SG4F	Искусственная	SGGGGF
26	SG4G	Искусственная	SGGGGG
27	SG4H	Искусственная	SGGGGH
28	SG4I	Искусственная	SGGGGI
29	SG4K	Искусственная	SGGGGK
30	SG4L	Искусственная	SGGGGL
31	SG4M	Искусственная	SGGGGM
32	SG4N	Искусственная	SGGGGN
33	SG4P	Искусственная	SGGGGP
34	SG4Q	Искусственная	SGGGGQ
35	SG4S	Искусственная	SGGGGS
36	SG4T	Искусственная	SGGGGT
37	SG4V	Искусственная	SGGGGV
38	SG4W	Искусственная	SGGGGW
39	SG4Y	Искусственная	SGGGGY
40	(G4A)3	Искусственная	GGGGAGGGGAGGGGA
41	(G4C)3	Искусственная	GGGGCGGGGCGGGGC
42	(G4D)3	Искусственная	GGGGDGGGGDGGGGD
43	(G4E)3	Искусственная	GGGGEGGGGEGGGGE
44	(G4F)3	Искусственная	GGGGFGGGGFGGGGF
45	(G4G)3	Искусственная	GGGGGGGGGGGGGGGGG
46	(G4H)3	Искусственная	GGGGHGGGGHGGGGH
47	(G4I)3	Искусственная	GGGGIGGGIGGGGI
48	(G4K)3	Искусственная	GGGGKGGGKGGGGK
49	(G4L)3	Искусственная	GGGGLGGGGLGGGGL
50	(G4M)3	Искусственная	GGGGMGGGGMGGGGM
51	(G4N)3	Искусственная	GGGGNGGGNNGGGN
52	(G4P)3	Искусственная	GGGGPGGGPGGGP

53	(G4Q)3	Искусственная	GGGGQGGGGQGGGGQ
54	(G4S)3	Искусственная	GGGGSGGGSGGGGS
55	(G4T)3	Искусственная	GGGGTGGGGTGGGGT
56	(G4V)3	Искусственная	GGGGVGGGGVGGGGV
57	(G4W)3	Искусственная	GGGGWGGGGWGGGGW
58	(G4Y)3	Искусственная	GGGGYGGGGYGGGGY
59	(G4A)6	Искусственная	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGG AGGGGA
60	(G4C)6	Искусственная	GGGGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGG CGGGGC
61	(G4D)6	Искусственная	GGGGDGGGGDGGGGDGGGGDGGGG DGGGGD
62	(G4E)6	Искусственная	GGGGEGGGEGGGGEGGGGEGGGG EGGGGE
63	(G4F)6	Искусственная	GGGGFGGGGFGGGGFGGGGFGGGGF GGGGF
64	(G4G)6	Искусственная	GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG GGGGGG
65	(G4H)6	Искусственная	GGGGHGGGGHGGGGHGGGGHGGGG HGGGGH
66	(G4I)6	Искусственная	GGGGIGGGGIGGGGIGGGGIGGGGIG GGGI
67	(G4K)6	Искусственная	GGGGKGGGKGGGKGGGKGGGKGGG KGGGK
68	(G4L)6	Искусственная	GGGGLGGGGLGGGGLGGGGLGGGG LGGGGL
69	(G4M)6	Искусственная	GGGGMGGGGMGGGGMGGGGMGGG GMGGGM
70	(G4N)6	Искусственная	GGGGNGGGNGGGNGGGNGGGNGGG NGGGN
71	(G4P)6	Искусственная	GGGGPGGGPGGGPGGGPGGGPGGGP GGGGP
72	(G4Q)6	Искусственная	GGGGQGGGQGGGQGGGQGGGQGGG QGGGGQ

73	(G4S)6	Искусственная	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGS
74	(G4T)6	Искусственная	GGGGTGGGGTGGGGTGGGGTGGGG TGGGGT
75	(G4V)6	Искусственная	GGGGVGGGGVGGGGVGGGGVGGGG VGGGGV
76	(G4W)6	Искусственная	GGGGWGGGGWGGGGWGGGGWGG GGWGGGGW
77	(G4Y)6	Искусственная	GGGGYGGGGYGGGGYGGGGYGGGG YGGGGY
78	Fc_1/2	Искусственная	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	Fc_1_delGK	Искусственная	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSP
80	Fc_clipopt_1/2	Искусственная	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYVTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

			NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
81	Fc_clipopt_1_de IGK	Искусственная	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSP
82	4F10.03 HCDR1	- Искусственная	KYAMN
83	4F10.03 HCDR2	- Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
84	4F10.03 HCDR3	- Искусственная	AGNFGTSYISYWAY
85	4F10.03 LCDR1	- Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
86	4F10.03 LCDR2	- Искусственная	GTKFLAP
87	4F10.03 LCDR3	- Искусственная	VLWYSNRWV
88	4F10.03_CC HCDR1	- Искусственная	KYAMN
89	4F10.03_CC HCDR2	- Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
90	4F10.03_CC HCDR3	- Искусственная	AGNFGTSYISYWAY
91	4F10.03_CC LCDR1	- Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
92	4F10.03_CC LCDR2	- Искусственная	GTKFLAP

93	4F10.03_CC LCDR3	- Искусственная	VLWYSNRWV
94	4F10.03_GQ HCDR1	- Искусственная	KYAMN
95	4F10.03_GQ HCDR2	- Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
96	4F10.03_GQ HCDR3	- Искусственная	AGNFGTSYISYWAY
97	4F10.03_GQ LCDR1	- Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
98	4F10.03_GQ LCDR2	- Искусственная	GTKFLAP
99	4F10.03_GQ LCDR3	- Искусственная	VLWYSNRWV
100	4F10.03_GQ_C C - HCDR1	Искусственная	KYAMN
101	4F10.03_GQ_C C - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
102	4F10.03_GQ_C C - HCDR3	Искусственная	AGNFGTSYISYWAY
103	4F10.03_GQ_C C - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
104	4F10.03_GQ_C C - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
105	4F10.03_GQ_C C - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
106	5C3.01 HCDR1	- Искусственная	KYAIN
107	5C3.01 HCDR2	- Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
108	5C3.01 HCDR3	- Искусственная	AGNFGSSYISYWAY
109	5C3.01 LCDR1	- Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN

110	5C3.01 LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
111	5C3.01 LCDR3	-	Искусственная	VLWYSNRWV
112	5C3.01_CC HCDR1	-	Искусственная	KYAIN
113	5C3.01_CC HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
114	5C3.01_CC HCDR3	-	Искусственная	AGNFGSSYISYWAY
115	5C3.01_CC LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
116	5C3.01_CC LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
117	5C3.01_CC LCDR3	-	Искусственная	VLWYSNRWV
118	5C3.01_GQ HCDR1	-	Искусственная	KYAIN
119	5C3.01_GQ HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
120	5C3.01_GQ HCDR3	-	Искусственная	AGNFGSSYISYWAY
121	5C3.01_GQ LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
122	5C3.01_GQ LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
123	5C3.01_GQ LCDR3	-	Искусственная	VLWYSNRWV
124	5C3.01_GQ_CC - HCDR1		Искусственная	KYAIN
125	5C3.01_GQ_CC - HCDR2		Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
126	5C3.01_GQ_CC - HCDR3		Искусственная	AGNFGSSYISYWAY

127	5C3.01_GQ_CC - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
128	5C3.01_GQ_CC - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
129	5C3.01_GQ_CC - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
130	5G6.05 HCDR1	Искусственная	KYAMN
131	5G6.05 HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYAEAVKG
132	5G6.05 HCDR3	Искусственная	NENIGTSYISYWAY
133	5G6.05 LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
134	5G6.05 LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
135	5G6.05 LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
136	5G6.05_CC HCDR1	Искусственная	KYAMN
137	5G6.05_CC HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYAEAVKG
138	5G6.05_CC HCDR3	Искусственная	NENIGTSYISYWAY
139	5G6.05_CC LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
140	5G6.05_CC LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
141	5G6.05_CC LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
142	5G6.05_GQ HCDR1	Искусственная	KYAMN
143	5G6.05_GQ HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYAEAVKG

144	5G6.05_GQ - HCDR3	Искусственная	NENIGTSYISYWAY
145	5G6.05_GQ - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
146	5G6.05_GQ - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
147	5G6.05_GQ - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
148	5G6.05_GQ_CC - HCDR1	Искусственная	KYAMN
149	5G6.05_GQ_CC - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYAEAVKG
150	5G6.05_GQ_CC - HCDR3	Искусственная	NENIGTSYISYWAY
151	5G6.05_GQ_CC - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
152	5G6.05_GQ_CC - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
153	5G6.05_GQ_CC - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
154	6A8.02 - HCDR1	Искусственная	KYAIN
155	6A8.02 - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
156	6A8.02 - HCDR3	Искусственная	NANFGTSYISYFAY
157	6A8.02 - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
158	6A8.02 - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
159	6A8.02 - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
160	6A8.02_CC - HCDR1	Искусственная	KYAIN

161	6A8.02_CC HCDR2	- Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
162	6A8.02_CC HCDR3	- Искусственная	NANFGTSYISYFAY
163	6A8.02_CC LCDR1	- Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
164	6A8.02_CC LCDR2	- Искусственная	GTKFLAP
165	6A8.02_CC LCDR3	- Искусственная	VLWYSNRWV
166	6A8.02_GQ HCDR1	- Искусственная	KYAIN
167	6A8.02_GQ HCDR2	- Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
168	6A8.02_GQ HCDR3	- Искусственная	NANFGTSYISYFAY
169	6A8.02_GQ LCDR1	- Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
170	6A8.02_GQ LCDR2	- Искусственная	GTKFLAP
171	6A8.02_GQ LCDR3	- Искусственная	VLWYSNRWV
172	6A8.02_GQ_CC - HCDR1	Искусственная	KYAIN
173	6A8.02_GQ_CC - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
174	6A8.02_GQ_CC - HCDR3	Искусственная	NANFGTSYISYFAY
175	6A8.02_GQ_CC - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
176	6A8.02_GQ_CC - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
177	6A8.02_GQ_CC - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV

178	6H10.09 HCDR1	-	Искусственная	KYAMN
179	6H10.09 HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
180	6H10.09 HCDR3	-	Искусственная	AGNFGSSYISYFAY
181	6H10.09 LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
182	6H10.09 LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
183	6H10.09 LCDR3	-	Искусственная	VLYYSNRWV
184	6H10.09_CC HCDR1	-	Искусственная	KYAMN
185	6H10.09_CC HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
186	6H10.09_CC HCDR3	-	Искусственная	AGNFGSSYISYFAY
187	6H10.09_CC LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
188	6H10.09_CC LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
189	6H10.09_CC LCDR3	-	Искусственная	VLYYSNRWV
190	6H10.09_GQ HCDR1	-	Искусственная	KYAMN
191	6H10.09_GQ HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
192	6H10.09_GQ HCDR3	-	Искусственная	AGNFGSSYISYFAY
193	6H10.09_GQ LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
194	6H10.09_GQ LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP

195	6H10.09_GQ - LCDR3	Искусственная	VLYYSNRWV
196	6H10.09_GQ_C C - HCDR1	Искусственная	KYAMN
197	6H10.09_GQ_C C - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADAVKD
198	6H10.09_GQ_C C - HCDR3	Искусственная	AGNFGSSYISYFAY
199	6H10.09_GQ_C C - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
200	6H10.09_GQ_C C - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
201	6H10.09_GQ_C C - LCDR3	Искусственная	VLYYSNRWV
202	I2C - HCDR1	Искусственная	KYAMN
203	I2C - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADSVKD
204	I2C - HCDR3	Искусственная	HGNFGNSYISYWAY
205	I2C - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
206	I2C - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
207	I2C - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
208	I2C_CC - HCDR1	Искусственная	KYAMN
209	I2C_CC - HCDR2	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADSVKD
210	I2C_CC - HCDR3	Искусственная	HGNFGNSYISYWAY
211	I2C_CC - LCDR1	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
212	I2C_CC - LCDR2	Искусственная	GTKFLAP
213	I2C_CC - LCDR3	Искусственная	VLWYSNRWV
214	I2C_GQ - HCDR1	Искусственная	KYAMN

215	I2C_GQ HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADSVKD
216	I2C_GQ HCDR3	-	Искусственная	HGNFGNSYISYWAY
217	I2C_GQ LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
218	I2C_GQ LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
219	I2C_GQ LCDR3	-	Искусственная	VLWYSNRWV
220	I2C_GQ_CC HCDR1	-	Искусственная	KYAMN
221	I2C_GQ_CC HCDR2	-	Искусственная	RIRSKYNNYATYYADSVKD
222	I2C_GQ_CC HCDR3	-	Искусственная	HGNFGNSYISYWAY
223	I2C_GQ_CC LCDR1	-	Искусственная	GSSTGAVTSGNYPN
224	I2C_GQ_CC LCDR2	-	Искусственная	GTKFLAP
225	I2C_GQ_CC LCDR3	-	Искусственная	VLWYSNRWV
226	BC_A7_27-C4- G7 - HCDR1		Искусственная	NHIII
227	BC_A7_27-C4- G7 - HCDR2		Искусственная	YINPYPGYHAYNEKFQG
228	BC_A7_27-C4- G7 - HCDR3		Искусственная	DGYIRDVDVLDY
229	BC_A7_27-C4- G7 - LCDR1		Искусственная	QASQDISNYLN
230	BC_A7_27-C4- G7 - LCDR2		Искусственная	YTSRLHT
231	BC_A7_27-C4- G7 - LCDR3		Искусственная	QQGNTLPWT

232	BC_A7_27-C4- G7_CC HCDR1	- Искусственная	NHIIH
233	BC_A7_27-C4- G7_CC HCDR2	- Искусственная	YINPYPGYHAYNEKFQG
234	BC_A7_27-C4- G7_CC HCDR3	- Искусственная	DGYRDTDVLDY
235	BC_A7_27-C4- G7_CC LCDR1	- Искусственная	QASQDISNYLN
236	BC_A7_27-C4- G7_CC LCDR2	- Искусственная	YTSRLHT
237	BC_A7_27-C4- G7_CC LCDR3	- Искусственная	QQGNTLPWT
238	BC_A7_27-C4- G7_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	NHIIH
239	BC_A7_27-C4- G7_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	YINPYPGYHAYNEKFQG
240	BC_A7_27-C4- G7_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	DGYRDTDVLDY
241	BC_A7_27-C4- G7_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	QASQDISNYLN
242	BC_A7_27-C4- G7_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	YTSRLHT
243	BC_A7_27-C4-	Искусственная	QQGNTLPWT

	G7_CC_clipopt - LCDR3		
244	BC_A7_27-C4- G7_clipopt - HCDR1	Искусственная	NHIII
245	BC_A7_27-C4- G7_clipopt - HCDR2	Искусственная	YINPYPGYHAYNEKFQG
246	BC_A7_27-C4- G7_clipopt - HCDR3	Искусственная	DGYRDTDVLDY
247	BC_A7_27-C4- G7_clipopt - LCDR1	Искусственная	QASQDISNYLN
248	BC_A7_27-C4- G7_clipopt - LCDR2	Искусственная	YTSRLHT
249	BC_A7_27-C4- G7_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQGNTLPWT
250	CD123_24-B4- f_NK_CC - HCDR1	Искусственная	HYAMS
251	CD123_24-B4- f_NK_CC - HCDR2	Искусственная	AVSGGGDKTLYADAVKG
252	CD123_24-B4- f_NK_CC - HCDR3	Искусственная	LRGFYYGMDV
253	CD123_24-B4- f_NK_CC - LCDR1	Искусственная	RSSQSLLSNKYNYLD
254	CD123_24-B4- f_NK_CC -	Искусственная	LGSNRAS

	LCDR2		
255	CD123_24-B4- f_NK_CC - LCDR3	Искусственная	MQALQTPPIT
256	CD123_24-B4- f_NK_CC_clipo pt - HCDR1	Искусственная	HYAMS
257	CD123_24-B4- f_NK_CC_clipo pt - HCDR2	Искусственная	AVSGGGDKTLYADAVKG
258	CD123_24-B4- f_NK_CC_clipo pt - HCDR3	Искусственная	LRGFYYGMDV
259	CD123_24-B4- f_NK_CC_clipo pt - LCDR1	Искусственная	RSSQSLLHSNKYNYLD
260	CD123_24-B4- f_NK_CC_clipo pt - LCDR2	Искусственная	LGSNRAS
261	CD123_24-B4- f_NK_CC_clipo pt - LCDR3	Искусственная	MQALQTPPIT
262	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC - HCDR1	Искусственная	SYGMH
263	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC - HCDR2	Искусственная	VISYEGSNKYAESVKG
264	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC - HCDR3	Искусственная	DRGTIFGNYGLEV

265	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC - LCDR1	Искусственная	RSSQSLHKNFNYLD
266	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC - LCDR2	Искусственная	LGSNRAS
267	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC - LCDR3	Искусственная	MQALQTPFT
268	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - HCDR1	Искусственная	SYGMH
269	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - HCDR2	Искусственная	VISYEGSNKYAESVKG
270	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - HCDR3	Искусственная	DRGTIFGNYGLEV
271	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - LCDR1	Искусственная	RSSQSLHKNFNYLD
272	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - LCDR2	Искусственная	LGSNRAS
273	CD19_97- G1RE-	Искусственная	MQALQTPFT

	C2_LH_CC_clip opt - LCDR3		
274	CD33_E11 - HCDR1	Искусственная	NYGMN
275	CD33_E11 - HCDR2	Искусственная	WINTYTGEPTYADKFQG
276	CD33_E11 - HCDR3	Искусственная	WSWSDGYVVYFDY
277	CD33_E11 - LCDR1	Искусственная	KSSQSVLDSSTNKNSLA
278	CD33_E11 - LCDR2	Искусственная	WASTRES
279	CD33_E11 - LCDR3	Искусственная	QQSAHFPIT
280	CD33_E11_CC - HCDR1	Искусственная	NYGMN
281	CD33_E11_CC - HCDR2	Искусственная	WINTYTGEPTYADKFQG
282	CD33_E11_CC - HCDR3	Искусственная	WSWSDGYVVYFDY
283	CD33_E11_CC - LCDR1	Искусственная	KSSQSVLDSSTNKNSLA
284	CD33_E11_CC - LCDR2	Искусственная	WASTRES
285	CD33_E11_CC - LCDR3	Искусственная	QQSAHFPIT
286	CD33_E11_CC_ GQ - HCDR1	Искусственная	NYGMN
287	CD33_E11_CC_ GQ - HCDR2	Искусственная	WINTYTGEPTYADKFQG
288	CD33_E11_CC_ GQ - HCDR3	Искусственная	WSWSDGYVVYFDY
289	CD33_E11_CC_ GQ - LCDR1	Искусственная	KSSQSVLDSSTNKNSLA

290	CD33_E11_CC_ GQ - LCDR2	Искусственная	WASTRES
291	CD33_E11_CC_ GQ - LCDR3	Искусственная	QQSAHFPIT
292	CD33_E11_CC_ GR - HCDR1	Искусственная	NYGMN
293	CD33_E11_CC_ GR - HCDR2	Искусственная	WINTYTGEPYADKFQG
294	CD33_E11_CC_ GR - HCDR3	Искусственная	WSWSDGYVYFDY
295	CD33_E11_CC_ GR - LCDR1	Искусственная	KSSQSVLDSSTNKNSLA
296	CD33_E11_CC_ GR - LCDR2	Искусственная	WASTRES
297	CD33_E11_CC_ GR - LCDR3	Искусственная	QQSAHFPIT
298	CD33_E11_CC_ clipopt - HCDR1	Искусственная	NYGMN
299	CD33_E11_CC_ clipopt - HCDR2	Искусственная	WINTYTGEPYADKFQG
300	CD33_E11_CC_ clipopt - HCDR3	Искусственная	WSWSDGYVYFDY
301	CD33_E11_CC_ clipopt - LCDR1	Искусственная	KSSQSVLDSSTNKNSLA
302	CD33_E11_CC_ clipopt - LCDR2	Искусственная	WASTRES
303	CD33_E11_CC_ clipopt - LCDR3	Искусственная	QQSAHFPIT
304	CD33_E11_clip opt - HCDR1	Искусственная	NYGMN
305	CD33_E11_clip opt - HCDR2	Искусственная	WINTYTGEPYADKFQG
306	CD33_E11_clip opt - HCDR3	Искусственная	WSWSDGYVYFDY

307	CD33_E11_clip opt - LCDR1	Искусственная	KSSQSVLDSSTNKNSLA
308	CD33_E11_clip opt - LCDR2	Искусственная	WASTRES
309	CD33_E11_clip opt - LCDR3	Искусственная	QQSAHFPIT
310	CD70_1_C7D_ CC - HCDR1	Искусственная	TYAMS
311	CD70_1_C7D_ CC - HCDR2	Искусственная	AISGSGGRTFYAESVEG
312	CD70_1_C7D_ CC - HCDR3	Искусственная	HDYSNYPYFDY
313	CD70_1_C7D_ CC - LCDR1	Искусственная	RASQSVRSTYLA
314	CD70_1_C7D_ CC - LCDR2	Искусственная	GASSRAT
315	CD70_1_C7D_ CC - LCDR3	Искусственная	QQYGDLPFT
316	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	TYAMS
317	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	AISGSGGRTFYAESVEG
318	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	HDYSNYPYFDY
319	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQSVRSTYLA
320	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	GASSRAT
321	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQYGDLPFT

	CC_clipopt - LCDR3		
322	CH19_2G6.007_ CC - HCDR1	Искусственная	SYGMH
323	CH19_2G6.007_ CC - HCDR2	Искусственная	FIWYEGSNKYAESVKD
324	CH19_2G6.007_ CC - HCDR3	Искусственная	RAGIIGTIGYYYGMDV
325	CH19_2G6.007_ CC - LCDR1	Искусственная	SGDRLGEKYTS
326	CH19_2G6.007_ CC - LCDR2	Искусственная	QDTKRPS
327	CH19_2G6.007_ CC - LCDR3	Искусственная	QAWESSTVV
328	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	SYGMH
329	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	FIWYEGSNKYAESVKD
330	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	RAGIIGTIGYYYGMDV
331	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	SGDRLGEKYTS
332	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	QDTKRPS
333	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QAWESSTVV
334	CH3_15- E11_CC -	Искусственная	NYWMN

	HCDR1		
335	CH3_15- E11_CC HCDR2	- Искусственная	NIAYGVKGTNYNQKFQG
336	CH3_15- E11_CC HCDR3	- Искусственная	RYFYVMDY
337	CH3_15- E11_CC LCDR1	- Искусственная	RASQDISNYLN
338	CH3_15- E11_CC LCDR2	- Искусственная	YTSRLHS
339	CH3_15- E11_CC LCDR3	- Искусственная	VQYAQFPLT
340	CH3_15- E11_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	NYWMN
341	CH3_15- E11_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	NIAYGVKGTNYNQKFQG
342	CH3_15- E11_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	RYFYVMDY
343	CH3_15- E11_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQDISNYLN
344	CH3_15- E11_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	YTSRLHS
345	CH3_15- E11_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	VQYAQFPLT

346	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - HCDR1	Искусственная	NYWMN
347	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - HCDR2	Искусственная	NIAYGVKGTNYNQKFQG
348	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - HCDR3	Искусственная	RYFYVMDY
349	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - LCDR1	Искусственная	RASQDISNYLN
350	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - LCDR2	Искусственная	YTSRLHS
351	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - LCDR3	Искусственная	VQYAQFPLT
352	CH3_G8A_6- B12 - HCDR1	Искусственная	SYPIN
353	CH3_G8A_6- B12 - HCDR2	Искусственная	VIWTGGGTNYASSVKG
354	CH3_G8A_6- B12 - HCDR3	Искусственная	SRGVYDFDGRGAMDY
355	CH3_G8A_6- B12 - LCDR1	Искусственная	KSSQSLLYSSNQKNYFA
356	CH3_G8A_6- B12 - LCDR2	Искусственная	WASTRES
357	CH3_G8A_6- B12 - LCDR3	Искусственная	QQYYSYPYT
358	CH3_G8A_6- B12_clipopt - HCDR1	Искусственная	SYPIN
359	CH3_G8A_6-	Искусственная	VIWTGGGTNYASSVKG

	B12_clipopt - HCDR2		
360	CH3_G8A_6- B12_clipopt - HCDR3	Искусственная	SRGVYDFDGRGAMDY
361	CH3_G8A_6- B12_clipopt - LCDR1	Искусственная	KSSQSLLYSSNQKNYFA
362	CH3_G8A_6- B12_clipopt - LCDR2	Искусственная	WASTRES
363	CH3_G8A_6- B12_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQYYSYPYT
364	CL_10D8_CC - HCDR1	Искусственная	GYMH
365	CL_10D8_CC - HCDR2	Искусственная	WINPNSGGTKYAQKFQG
366	CL_10D8_CC - HCDR3	Искусственная	DRITVAGTYYYYYGMDV
367	CL_10D8_CC - LCDR1	Искусственная	RASQGVNNWLA
368	CL_10D8_CC - LCDR2	Искусственная	TASSLQS
369	CL_10D8_CC - LCDR3	Искусственная	QQANSFPIT
370	CL_10D8_CC_c lipopt - HCDR1	Искусственная	GYMH
371	CL_10D8_CC_c lipopt - HCDR2	Искусственная	WINPNSGGTKYAQKFQG
372	CL_10D8_CC_c lipopt - HCDR3	Искусственная	DRITVAGTYYYYYGMDV
373	CL_10D8_CC_c lipopt - LCDR1	Искусственная	RASQGVNNWLA

374	CL_10D8_CC_c lipopt - LCDR2	Искусственная	TASSLQS
375	CL_10D8_CC_c lipopt - LCDR3	Искусственная	QQANSFPIT
376	CL1_7-D7_CC - HCDR1	Искусственная	NYYMН
377	CL1_7-D7_CC - HCDR2	Искусственная	WINPTSGGANYAQKFQG
378	CL1_7-D7_CC - HCDR3	Искусственная	ESHAIQEGIWFDY
379	CL1_7-D7_CC - LCDR1	Искусственная	RASQISNYLN
380	CL1_7-D7_CC - LCDR2	Искусственная	DASSLQS
381	CL1_7-D7_CC - LCDR3	Искусственная	QQSYFPLT
382	CL1_7- D7_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	NYYMН
383	CL1_7- D7_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	WINPTSGGANYAQKFQG
384	CL1_7- D7_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	ESHAIQEGIWFDY
385	CL1_7- D7_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQISNYLN
386	CL1_7- D7_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	DASSLQS
387	CL1_7- D7_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQSYFPLT

388	CL6_3D4- 01.G2_LH HCDR1	-	Искусственная	GYYMН
389	CL6_3D4- 01.G2_LH HCDR2	-	Искусственная	WINPNSGETNYAQKFQG
390	CL6_3D4- 01.G2_LH HCDR3	-	Искусственная	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
391	CL6_3D4- 01.G2_LH LCDR1	-	Искусственная	RASQSVSSSYLA
392	CL6_3D4- 01.G2_LH LCDR2	-	Искусственная	GASSRAT
393	CL6_3D4- 01.G2_LH LCDR3	-	Искусственная	QQYGSSPLT
394	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipo pt - HCDR1		Искусственная	GYYMН
395	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipo pt - HCDR2		Искусственная	WINPNSGETNYAQKFQG
396	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipo pt - HCDR3		Искусственная	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
397	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipo pt - LCDR1		Искусственная	RASQSVSSSYLA
398	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipo pt - LCDR2		Искусственная	GASSRAT
399	CL6_3D4-		Искусственная	QQYGSSPLT

	01.G2_LH_clip pt - LCDR3		
400	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - HCDR1	Искусственная	SSWMN
401	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - HCDR2	Искусственная	RIYPGDADAKYNAKFKG
402	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - HCDR3	Искусственная	STMIATGAMDY
403	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - LCDR1	Искусственная	KASQDVSTAVA
404	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - LCDR2	Искусственная	SASYRYT
405	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - LCDR3	Искусственная	QQHYSTPPYT
406	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - HCDR1	Искусственная	SSWMN
407	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - HCDR2	Искусственная	RIYPGDADAKYNAKFKG
408	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - HCDR3	Искусственная	STMIATGAMDY
409	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - LCDR1	Искусственная	KASQDVSTAVA
410	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R -	Искусственная	SASYRYT

	LCDR2		
411	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - LCDR3	Искусственная	QQHYSTPPYT
412	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - HCDR1	Искусственная	SSWMN
413	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - HCDR2	Искусственная	RIYPGDADAKYNAKFKG
414	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - HCDR3	Искусственная	STMIATGAMDY
415	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - LCDR1	Искусственная	KASQDVSTAVA
416	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - LCDR2	Искусственная	SASYRYT
417	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQHYSTPPYT
418	DL_8-A7_CC - HCDR1	Искусственная	SYYS
419	DL_8-A7_CC - HCDR2	Искусственная	YVYYSGTTNYPNPSLKS
420	DL_8-A7_CC - HCDR3	Искусственная	IAVTGFYFDY

421	DL_8-A7_CC - LCDR1	Искусственная	RASQRVNNNYLA
422	DL_8-A7_CC - LCDR2	Искусственная	GASSRAT
423	DL_8-A7_CC - LCDR3	Искусственная	QQYDRSPLT
424	DL_8- A7_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	SYYWS
425	DL_8- A7_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	YVYYSGTTNYPNPSLKS
426	DL_8- A7_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	IAVTGFYFDY
427	DL_8- A7_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQRVNNNYLA
428	DL_8- A7_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	GASSRAT
429	DL_8- A7_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQYDRSPLT
430	EGFRvIII_CC - HCDR1	Искусственная	NYGMH
431	EGFRvIII_CC - HCDR2	Искусственная	VIWYDGSDKYYADSVRG
432	EGFRvIII_CC - HCDR3	Искусственная	DGYDILTGNPRDFDY
433	EGFRvIII_CC - LCDR1	Искусственная	RSSQSLVHSDGNTYLS
434	EGFRvIII_CC - LCDR2	Искусственная	RISRRFS

435	EGFRvIII_CC - LCDR3	Искусственная	MQSTHVPRT
436	EGFRvIII_CC_c lipopt - HCDR1	Искусственная	NYGMH
437	EGFRvIII_CC_c lipopt - HCDR2	Искусственная	VIWYDGSDKYYADSVRG
438	EGFRvIII_CC_c lipopt - HCDR3	Искусственная	DGYDILTGNPRDFDY
439	EGFRvIII_CC_c lipopt - LCDR1	Искусственная	RSSQSLVHSDGNTYLS
440	EGFRvIII_CC_c lipopt - LCDR2	Искусственная	RISRRFS
441	EGFRvIII_CC_c lipopt - LCDR3	Искусственная	MQSTHVPRT
442	FL_7-A8_CC - HCDR1	Искусственная	NARMGVS
443	FL_7-A8_CC - HCDR2	Искусственная	HIFSNDEKSYSTSLKN
444	FL_7-A8_CC - HCDR3	Искусственная	IVGYGSGWYGFFDY
445	FL_7-A8_CC - LCDR1	Искусственная	RASQGIRNDLG
446	FL_7-A8_CC - LCDR2	Искусственная	AASTLQS
447	FL_7-A8_CC - LCDR3	Искусственная	LQHNSYPLT
448	FL_7- A8_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	NARMGVS
449	FL_7- A8_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	HIFSNDEKSYSTSLKN
450	FL_7- A8_CC_clipopt	Искусственная	IVGYGSGWYGFFDY

	- HCDR3		
451	FL_7- A8_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQGIRNDLG
452	FL_7- A8_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	AASTLQS
453	FL_7- A8_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	LQHNSYPLT
454	MA_10-B5_CC - HCDR1	Искусственная	NAWMS
455	MA_10-B5_CC - HCDR2	Искусственная	RIRRSYGGTTDYAAPVKG
456	MA_10-B5_CC - HCDR3	Искусственная	PSYSGSYNYFSVMDV
457	MA_10-B5_CC - LCDR1	Искусственная	RTSQSISSYLN
458	MA_10-B5_CC - LCDR2	Искусственная	AASSLQG
459	MA_10-B5_CC - LCDR3	Искусственная	QQTYSMPFT
460	MA_10- B5_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	NAWMS
461	MA_10- B5_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	RIRRSYGGTTDYAAPVKG
462	MA_10- B5_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	PSYSGSYNYFSVMDV
463	MA_10- B5_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RTSQSISSYLN

464	MA_10- B5_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	AASSLQG
465	MA_10- B5_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQTYSMPFT
466	MA_3-G10_CC - HCDR1	Искусственная	SYAMS
467	MA_3-G10_CC - HCDR2	Искусственная	AISGSGGGTTYAASVKG
468	MA_3-G10_CC - HCDR3	Искусственная	GKGVHLGFDY
469	MA_3-G10_CC - LCDR1	Искусственная	GGNNIGSKSVH
470	MA_3-G10_CC - LCDR2	Искусственная	DDNDRPS
471	MA_3-G10_CC - LCDR3	Искусственная	QVWDYSGQRQV
472	MA_3- G10_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	SYAMS
473	MA_3- G10_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	AISGSGGGTTYAASVKG
474	MA_3- G10_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	GKGVHLGFDY
475	MA_3- G10_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	GGNNIGSKSVH
476	MA_3- G10_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	DDNDRPS
477	MA_3-	Искусственная	QVWDYSGQRQV

	G10_CC_clipopt - LCDR3		
478	MS_15-B12_CC - HCDR1	Искусственная	SSSYFWG
479	MS_15-B12_CC - HCDR2	Искусственная	NIYYSGSSNYNPSLKS
480	MS_15-B12_CC - HCDR3	Искусственная	LPRGDRDAFDI
481	MS_15-B12_CC - LCDR1	Искусственная	RASQGISNYLA
482	MS_15-B12_CC - LCDR2	Искусственная	AASTLQS
483	MS_15-B12_CC - LCDR3	Искусственная	QQSYSTPFT
484	MS_15- B12_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	SSSYFWG
485	MS_15- B12_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	NIYYSGSSNYNPSLKS
486	MS_15- B12_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	LPRGDRDAFDI
487	MS_15- B12_CC_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQGISNYLA
488	MS_15- B12_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	AASTLQS
489	MS_15- B12_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQSYSTPFT
490	MS_15- B12_CC_clipopt	Искусственная	SSSYFWG

	_EI - HCDR1		
491	MS_15- B12_CC_clipopt _EI - HCDR2	Искусственная	NIYYSGSSNYNPSLKS
492	MS_15- B12_CC_clipopt _EI - HCDR3	Искусственная	LPRGDRDAFDI
493	MS_15- B12_CC_clipopt _EI - LCDR1	Искусственная	RASQGISNYLA
494	MS_15- B12_CC_clipopt _EI - LCDR2	Искусственная	AASTLQS
495	MS_15- B12_CC_clipopt _EI - LCDR3	Искусственная	QQSYSTPFT
496	MS_5-F11 - HCDR1	Искусственная	DYYMT
497	MS_5-F11 - HCDR2	Искусственная	YISSSGSTIYYADSVKG
498	MS_5-F11 - HCDR3	Искусственная	DRNSHFDY
499	MS_5-F11 - LCDR1	Искусственная	RASQGINTWLA
500	MS_5-F11 - LCDR2	Искусственная	GASGLQS
501	MS_5-F11 - LCDR3	Искусственная	QQAQSFRT
502	MS_5- F11_clipopt - HCDR1	Искусственная	DYYMT
503	MS_5- F11_clipopt - HCDR2	Искусственная	YISSSGSTIYYADSVKG

504	MS_5- F11_clipopt - HCDR3	Искусственная	DRNSHFDY
505	MS_5- F11_clipopt - LCDR1	Искусственная	RASQGINTWLA
506	MS_5- F11_clipopt - LCDR2	Искусственная	GASGLQS
507	MS_5- F11_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQAКСFРRT
508	MU_8-B7_CC - HCDR1	Искусственная	GYYS
509	MU_8-B7_CC - HCDR2	Искусственная	DIDASGSTKYNPСLKС
510	MU_8-B7_CC - HCDR3	Искусственная	KKYSTVWSYFDN
511	MU_8-B7_CC - LCDR1	Искусственная	SGDKLGDKYAS
512	MU_8-B7_CC - LCDR2	Искусственная	QDRKRPS
513	MU_8-B7_CC - LCDR3	Искусственная	QAWGSSTAV
514	MU_8- B7_CC_clipopt - HCDR1	Искусственная	GYYS
515	MU_8- B7_CC_clipopt - HCDR2	Искусственная	DIDASGSTKYNPСLKС
516	MU_8- B7_CC_clipopt - HCDR3	Искусственная	KKYSTVWSYFDN
517	MU_8-	Искусственная	SGDKLGDKYAS

	B7_CC_clipopt - LCDR1		
518	MU_8- B7_CC_clipopt - LCDR2	Искусственная	QDRKRPS
519	MU_8- B7_CC_clipopt - LCDR3	Искусственная	QAWGSSTAV
520	PM_76-B10 - HCDR1	Искусственная	DYYMY
521	PM_76-B10 - HCDR2	Искусственная	IISDGGYYTYYSDIKIG
522	PM_76-B10 - HCDR3	Искусственная	GFPLLRHGAMDY
523	PM_76-B10 - LCDR1	Искусственная	KASQNVDTNVA
524	PM_76-B10 - LCDR2	Искусственная	SASYRYS
525	PM_76-B10 - LCDR3	Искусственная	QQYDSYPYT
526	PM_76- B10.11_CC - HCDR1	Искусственная	DYYMY
527	PM_76- B10.11_CC - HCDR2	Искусственная	IISDGGYYTYYSDIKIG
528	PM_76- B10.11_CC - HCDR3	Искусственная	GFPLLRHGAMDY
529	PM_76- B10.11_CC - LCDR1	Искусственная	KASQNVDTNVA
530	PM_76- B10.11_CC -	Искусственная	SASYVYW

	LCDR2		
531	PM_76- B10.11_CC - LCDR3	Искусственная	QQYDQQLIT
532	PM_76- B10.11_CC_GQ - HCDR1	Искусственная	DYYMY
533	PM_76- B10.11_CC_GQ - HCDR2	Искусственная	IISDGGYYTYYSDIKIG
534	PM_76- B10.11_CC_GQ - HCDR3	Искусственная	GFPLLRHGAMDY
535	PM_76- B10.11_CC_GQ - LCDR1	Искусственная	KASQNVDTNVA
536	PM_76- B10.11_CC_GQ - LCDR2	Искусственная	SASYVYW
537	PM_76- B10.11_CC_GQ - LCDR3	Искусственная	QQYDQQLIT
538	PM_76- B10.11_CC_clip opt - HCDR1	Искусственная	DYYMY
539	PM_76- B10.11_CC_clip opt - HCDR2	Искусственная	IISDGGYYTYYSDIKIG
540	PM_76- B10.11_CC_clip opt - HCDR3	Искусственная	GFPLLRHGAMDY
541	PM_76- B10.11_CC_clip opt - LCDR1	Искусственная	KASQNVDTNVA

542	PM_76- B10.11_CC_clip opt - Lcdr2	Искусственная	SASYVYW
543	PM_76- B10.11_CC_clip opt - Lcdr3	Искусственная	QQYDQQLIT
544	PM_76- B10_clipopt - HCDR1	Искусственная	DYYMY
545	PM_76- B10_clipopt - HCDR2	Искусственная	IISDGGYYTYYSDIKIG
546	PM_76- B10_clipopt - HCDR3	Искусственная	GFPLLRHGAMDY
547	PM_76- B10_clipopt - LCDR1	Искусственная	KASQNVDTNVA
548	PM_76- B10_clipopt - LCDR2	Искусственная	SASYRYS
549	PM_76- B10_clipopt - LCDR3	Искусственная	QQYDSYPYT
550	4F10.03 - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMWVVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYWGQGTLVTVSS
551	4F10.03 - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL

552	4F10.03_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMWVVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYCGQGTLVTVSS
553	4F10.03_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
554	4F10.03_GQ - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMWVVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYWGQGTLVTVSS
555	4F10.03_GQ - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
556	4F10.03_GQ_C C - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMWVVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYCGQGTLVTVSS
557	4F10.03_GQ_C C - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
558	5C3.01 - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLMNNLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYWGQGTLVTVSS

559	5C3.01 - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
560	5C3.01_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYCGQGLTVTVSS
561	5C3.01_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
562	5C3.01_GQ - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYWGQGLTVTVSS
563	5C3.01_GQ - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
564	5C3.01_GQ_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYCGQGLTVTVSS
565	5C3.01_GQ_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL

566	5G6.05 - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYWGQGLVTVSS
567	5G6.05 - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
568	5G6.05_CC VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYCGQGLVTVSS
569	5G6.05_CC VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
570	5G6.05_GQ VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYWGQGLVTVSS
571	5G6.05_GQ VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
572	5G6.05_GQ_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYCGQGLVTVSS

573	5G6.05_GQ_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
574	6A8.02 - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYWGQGLVTVSS
575	6A8.02 - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
576	6A8.02_CC VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYCGQGLVTVSS
577	6A8.02_CC VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
578	6A8.02_GQ VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYWGQGLVTVSS
579	6A8.02_GQ VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL

580	6A8.02_GQ_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYCGQGTLLTVSS
581	6A8.02_GQ_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
582	6H10.09 - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYWGQGTLLTVSS
583	6H10.09 - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
584	6H10.09_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYCGQGTLLTVSS
585	6H10.09_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQCPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
586	6H10.09_GQ - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYWGQGTLLTVSS

587	6H10.09_GQ - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
588	6H10.09_GQ_C C - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFA YCGQGLVTVSS
589	6H10.09_GQ_C C - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQCPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
590	I2C - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSS
591	I2C - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
592	I2C_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAY YCGQGLVTVSS
593	I2C_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL

594	I2C_GQ - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSS
595	I2C_GQ - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
596	I2C_GQ_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGLTVTVSS
597	I2C_GQ_CC - VL	Искусственная	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQCPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
598	BC_A7_27-C4- G7 - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNHHHWVRQAPGQGLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLTVTVSS
599	BC_A7_27-C4- G7 - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY YTSR LHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEPE DIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
600	BC_A7_27-C4- G7_CC - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNHHHWVRQAPGQCLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLTVTVSS

601	BC_A7_27-C4-G7_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSR LHTGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEPE DIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKVEIK
602	BC_A7_27-C4-G7_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQCLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLVTVSS
603	BC_A7_27-C4-G7_CC_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSR LHTGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEPE DIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKVEIK
604	BC_A7_27-C4-G7_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQGLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLVTVSS
605	BC_A7_27-C4-G7_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSR LHTGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEPE DIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
606	CD123_24-B4-f_NK_CC - VH	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSHYAMSWVRQAPGKCLEWVSAV SGGGDKTLYADAVKGRFTISRDN SKN TLFLQMNSLRAEDTAIYYCARLRGFY YGMDVWGQGT TVTVSS
607	CD123_24-B4-f_NK_CC - VL	Искусственная	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLHSNKYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPPITFGCG TRLEIK
608	CD123_24-B4-f_NK_CC_clipo	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSHYAMSWVRQAPGKCLEWVSAV

	pt - VH		SGGGDKTLYADAVKGRFTISRDN SKN TLFLQMNSLRAEDTAIYYCARLRGFY YGMDVWGGQTTVTVSS
609	CD123_24-B4- f_NK_CC_clip pt - VL	Искусственная	EIVLTQSPLSLPVTGPGEPA SISRSSQSL LHSNKYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQALQTPPITFGCGT RLEIK
610	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC VH	Искусственная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI SYEGSNKYAESA VKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRTI FGNYGLEVWGGQTTVTVSS
611	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC VL	Искусственная	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISRSSQS LLHKNAFN YLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIK
612	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - VH	Искусственная	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI SYEGSNKYAESA VKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRTI FGNYGLEVWGGQTTVTVSS
613	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt - VL	Искусственная	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISRSSQS LLHKNAFN YLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIK
614	CD33_E11 - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKV SCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTT DTS TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYVYFDYWGQGTSVTVSS
615	CD33_E11 - VL	Искусственная	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQ

			SVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI DSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGT RLEIK
616	CD33_E11_CC - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSS
617	CD33_E11_CC - VL	Искусственная	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQ SVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI DSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCGT RLEIK
618	CD33_E11_CC_ GQ - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSS
619	CD33_E11_CC_ GQ - VL	Искусственная	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQ SVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI DSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCGT RLEIK
620	CD33_E11_CC_ GR - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSS
621	CD33_E11_CC_ GR - VL	Искусственная	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQ SVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI DSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCGT RLEIK

622	CD33_E11_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSS
623	CD33_E11_CC_clipopt - VL	Искусственная	EIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQ SVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI DSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCGT RLEIK
624	CD33_E11_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSS
625	CD33_E11_clipopt - VL	Искусственная	EIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQ SVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI DSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGT RLEIK
626	CD70_1_C7D_CC - VH	Искусственная	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASG FTFSTYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGRTFYAESVEGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNY PYFDYWGQGTSLVTVSS
627	CD70_1_C7D_CC - VL	Искусственная	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYSCQQYGDLPFTFGCGTKLEIK
628	CD70_1_C7D_CC_clipopt - VH	Искусственная	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASG FTFSTYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGRTFYAESVEGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNY PYFDYWGQGTSLVTVSS

629	CD70_1_C7D_ CC_clipopt - VL	Искусственная	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQS VRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYSCQYGDLPFTFGCGTKLEIK
630	CH19_2G6.007_ CC - VH	Искусственная	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFI WYEGSNKYAESA VKDRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGII GTIGYYYGMDVWGQGT TTVTVSS
631	CH19_2G6.007_ CC - VL	Искусственная	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRL GEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM DEADYYCQAWESSTVVFSGCGTKLTV L
632	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFI WYEGSNKYAESA VKDRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGII GTIGYYYGMDVWGQGT TTVTVSS
633	CH19_2G6.007_ CC_clipopt - VL	Искусственная	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRL GEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAM DEADYYCQAWESSTVVFSGCGTKLTV L
634	CH3_15- E11_CC - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQC LEWM GNIA YGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGT LTVTVSS
635	CH3_15- E11_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
636	CH3_15-	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS

	E11_CC_clipopt - VH		GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGLTVTVSS
637	CH3_15- E11_CC_clipopt - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
638	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGLTVTVSS
639	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
640	CH3_G8A_6- B12 - VH	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVIW TGGGTNYASSVKGRFTISRDN SKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGLTVTVSS
641	CH3_G8A_6- B12 - VL	Искусственная	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SLLYSSNQKNYFAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYYSPYTFGQ GTKLEIK
642	CH3_G8A_6- B12_clipopt VH	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVIW TGGGTNYASSVKGRFTISRDN SKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGLTVTVSS
643	CH3_G8A_6- B12_clipopt -	Искусственная	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SLLYSSNQKNYFAWYQQKPGQPPKLL

	VL		IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYYSPYTFGQ GTKLEIK
644	CL_10D8_CC - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRI TVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
645	CL_10D8_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQP EDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIK
646	CL_10D8_CC_c lipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRI TVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
647	CL_10D8_CC_c lipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQP EDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIK
648	CL1_7-D7_CC - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYYMHWRQAPGQCLEWMG WINPTSGGANAYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYFCARESH AIQEGIWFDYWGQGTTLVTVSS
649	CL1_7-D7_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQ SISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQSYFPLTFGCGTKVEIK
650	CL1_7- D7_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYYMHWRQAPGQCLEWMG WINPTSGGANAYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYFCARESH

			AIQEGIWFDYWGQGLVTVSS
651	CL1_7- D7_CC_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQ SISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQSYFPLTFGCGTKVEIK
652	CL6_3D4- 01.G2_LH - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARD LIVVAPVTRDYGGMDVWGQGT TVSS
653	CL6_3D4- 01.G2_LH - VL	Искусственная	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK
654	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARD LIVVAPVTRDYGGMDVWGQGT TVSS
655	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipopt - VL	Искусственная	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK
656	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYAFSSSWMNWVRQAPGQCLEWIGR IYPGDADAKYNAKFKGKATLTADKS TSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSTM IATGAMDYWGQGLVTVSS
657	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVDRFTGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV

			EIKR
658	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYAFSSSWMNWVRQAPGQCLEWIGR IYPGDADAKYNAKFKGKATLTADKS TSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSTM IATGAMDYWGQGTLLVTVSS
659	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIK
660	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYAFSSSWMNWVRQAPGQCLEWIGR IYPGDADAKYNAKFKGKATLTADKS TSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSTM IATGAMDYWGQGTLLVTVSS
661	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIK
662	DL_8-A7_CC - VH	Искусственная	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVY YSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADNAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLLVTVSS
663	DL_8-A7_CC - VL	Искусственная	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQ RVNANNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLE IK
664	DL_8- A7_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVY YSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFS

			LKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSS
665	DL_8- A7_CC_clipopt - VL	Искусственная	EIVLTQSPGTLSSLSPGERVTLSCRASQ RVNANNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLE IK
666	EGFRvIII_CC - VH	Искусственная	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTGNPRDFDYWGQGTLVTVSS
667	EGFRvIII_CC - VL	Искусственная	DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQ SLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLI YRISRFRSGVPDRFSGSGAGTDFTLEIS RVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCG TKVEIK
668	EGFRvIII_CC_c lipopt - VH	Искусственная	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTGNPRDFDYWGQGTLVTVSS
669	EGFRvIII_CC_c lipopt - VL	Искусственная	DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQ SLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLI YRISRFRSGVPDRFSGSGAGTDFTLEIS RVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCG TKVEIK
670	FL_7-A8_CC - VH	Искусственная	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFDYWGQGTLVTVSS
671	FL_7-A8_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAS

			LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPE DFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
672	FL_7- A8_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFDYWGQGLVTVSS
673	FL_7- A8_CC_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPE DFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
674	MA_10-B5_CC - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI RSRSYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLFLQMNSLKTEDTAVYYCTTPSY SGSYNYFSVMDVWGQGTITVTVSS
675	MA_10-B5_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQ SISSYLNWYQQKPGRAPKLLIFAASSL QGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQTYSMPFTFGCGTKVEIK
676	MA_10- B5_CC_clipopt - VH	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI RSRSYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLFLQMNSLKTEDTAVYYCTTPSY SGSYNYFSVMDVWGQGTITVTVSS
677	MA_10- B5_CC_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQ SISSYLNWYQQKPGRAPKLLIFAASSL QGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQTYSMPFTFGCGTKVEIK
678	MA_3-G10_CC - VH	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGGTYAASVKGRFTISRDN SKNT LYLQMSSLRAEDTAVYYCATGKGVH LGFYWGQGLVTVSS

679	MA_3-G10_CC - VL	Искусственная	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNI GSKSVHWYQQKPGQAPVMVYDDN DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWDYSGQRQVFGCGT KLTVL
680	MA_3- G10_CC_clipopt - VH	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGGTYAASVKGRFTISRDN SKNT LYLQMSSLRAEDTAVYYCATGKGVH LGF DYWGQGLVTVSS
681	MA_3- G10_CC_clipopt - VL	Искусственная	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNI GSKSVHWYQQKPGQAPVMVYDDN DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWDYSGQRQVFGCGT KLTVL
682	MS_15-B12_CC - VH	Искусственная	QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDT SKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMTVTVSS
683	MS_15-B12_CC - VL	Искусственная	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYA AST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
684	MS_15- B12_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDT SKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMTVTVSS
685	MS_15- B12_CC_clipopt - VL	Искусственная	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYA AST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
686	MS_15-	Искусственная	QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSG

	B12_CC_clipopt _EI - VH		GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMTVTVSS
687	MS_15- B12_CC_clipopt _EI - VL	Искусственная	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
688	MS_5-F11 - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHF DYWGQGTTLVTVSS
689	MS_5-F11 - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGAS GLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEI K
690	MS_5- F11_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHF DYWGQGTTLVTVSS
691	MS_5- F11_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGAS GLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEI K
692	MU_8-B7_CC - VH	Искусственная	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGFSFGYYWSWIRQPPGKCLEWIGDI DASGSTKYNPSLKSRTISLDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTV WSYFDNWGQGTTLVTVSS
693	MU_8-B7_CC -	Искусственная	SYELTQPSSVSVPPGQTASITCSGDKL

	VL		GDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDRK RPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLT VL
694	MU_8- B7_CC_clipopt - VH	Искусственная	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKCLEWIGDI DASGSTKYNPSLKSRTISLDTSKNQF SLKLSVTAADTAVYFCARKKYSTV WSYFDNWGQGTLVTVSS
695	MU_8- B7_CC_clipopt - VL	Искусственная	SYELTQPSSVSVPPGQTASITCSGDKL GDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDRK RPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLT VL
696	PM_76-B10 - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSS
697	PM_76-B10 - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ NVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSAS YRYSVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKLE IK
698	PM_76- B10.11_CC - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSS
699	PM_76- B10.11_CC - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ NVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSAS YVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEI K

700	PM_76- B10.11_CC_GQ - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSS
701	PM_76- B10.11_CC_GQ - VL	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ NVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSAS YVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEI K
702	PM_76- B10.11_CC_clip opt - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSS
703	PM_76- B10.11_CC_clip opt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ NVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSAS YVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEI K
704	PM_76- B10_clipopt - VH	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSS
705	PM_76- B10_clipopt - VL	Искусственная	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ NVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSAS YRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKLE IK
706	4F10.03	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYWGQGTLVTVSSG

			GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL
707	4F10.03_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYCGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
708	4F10.03_GQ	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQTIVVTQEPSLT VSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
709	4F10.03_GQ_C C	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYCGQGTLVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQQTIVVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL

710	5C3.01	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYWGQGTLLTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL
711	5C3.01_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYCGQGTLLTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
712	5C3.01_GQ	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYWGQGTLLTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLT VSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
713	5C3.01_GQ_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTVYLMNMLKTEDTAVYYCARA GNFGSSYISYWAYCGQGTLLTVSSGG

			GGQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL
714	5G6.05	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
715	5G6.05_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYCGQGLTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
716	5G6.05_GQ	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL

717	5G6.05_GQ_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNE NIGTSYISYWAYCGQGTLTVSSGGG GQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
718	6A8.02	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYWGQGTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
719	6A8.02_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYCGQGTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
720	6A8.02_GQ	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYWGQGTLTVSSGGG

			GQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL
721	6A8.02_GQ_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYCGQGLVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL
722	6H10.09	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYWGQGLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVL
723	6H10.09_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYCGQGLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVL

724	6H10.09_GQ	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMWVVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYWGQGLVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVL
725	6H10.09_GQ_C C	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMWVVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYCGQGLVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVL
726	I2C	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
727	I2C_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGLVTVSSGG

			GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
728	I2C_GQ	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
729	I2C_GQ_CC	Искусственная	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGLVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
730	BC_A7_27-C4- G7	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQGLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGQGTKVEIK

731	BC_A7_27-C4-G7_CC	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQCLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDNAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGCGTKVEIK</p>
732	BC_A7_27-C4-G7_CC_clipopt	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQCLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDNAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGGQG GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGCGTKVEIK</p>
733	BC_A7_27-C4-G7_clipopt	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGGLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDNAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGGQG GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGQGTKVEIK</p>
734	CD123_24-B4-f_NK_CC	Искусственная	<p>EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSHYAMSWVRQAPGKCLEWVSAV SGGGDKTLYADAVKGRFTISRDN SKN TLFLQMNSLRAEDTAIYYCARLRGFY YGMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGG</p>

			GSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTGPGEPA SCRSSQSLHLSNKYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PPITFGCGTRLEIK
735	CD123_24-B4- f_NK_CC_clip pt	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSHYAMSWVRQAPGKCLEWVSAV SGGGDKTLYADAVKGRFTISRDN SKN TLFLQMNSLRAEDTAIYYCARLRGFY YGM DVWGQGT TTVTVSSGGGGGQGGG GQGGGGQEIVLTQSPLSLPVTGPGEPA ISCRSSQSLHLSNKYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PPITFGCGTRLEIK
736	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC	Искусственная	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQS LLHKNAFNLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYEGS NKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRDED TAVYYCARDRTIFGNY GLEVWGQGT TTVTVSS
737	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_clip opt	Искусственная	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQS LLHKNAFNLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIKGGGGQGGGGQGGGGQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYE GSNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRDED TAVYYCARDRTIFG NYGLEVWGQGT TTVTVSS

738	CD33_E11	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKV SCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTG EPTYADKFQGRVTMTT DTS TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTV SLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLA WYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYY CQQSAHFPITFGQGRLEIK</p>
739	CD33_E11_CC	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKV SCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTG EPTYADKFQGRVTMTT DTS TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTV SLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLA WYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYY CQQSAHFPITFGCGTRLEIK</p>
740	CD33_E11_CC_GQ	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKV SCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTG EPTYADKFQGRVTMTT DTS TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQDIVMTQSPDSLTV VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIK</p>
741	CD33_E11_CC_GR	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKV SCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTG EPTYADKFQGRVTMTT DTS TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSGG</p>

			GGRGGGGRGGGGRDIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIK
742	CD33_E11_CC_ clipopt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQEIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIK
743	CD33_E11_clip opt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQEIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGQGTTRLEIK
744	CD70_1_C7D_ CC	Искусственная	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASG FTFSTYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGRTFYAESVEGRFTISRDNKNTL YLMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNY PYFDYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATL SCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYSCQYGDLPFTFGC GTKLEIK

745	CD70_1_C7D_ CC_clipopt	Искусственная	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASG FTFSTYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGRTFYAESVEGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNY PYFDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQEIVLTQSPGTLSPGERATL SCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTL TISRLEPEDFAVYSCQQYGDLPTFGC GTKLEIK
746	CH19_2G6.007_ CC	Искусственная	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFI WYEGSNKYAESAESVKDRFTISRDNKNTL TYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGII GTIGYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSSYELTQPPSVSVSP GQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPG QSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFSGCGTKLTVL
747	CH19_2G6.007_ CC_clipopt	Искусственная	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFI WYEGSNKYAESAESVKDRFTISRDNKNTL TYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGII GTIGYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQSYELTQPPSVSVSP GQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPG QSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFSGCGTKLTVL
748	CH3_15- E11_CC	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG

			GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIK
749	CH3_15- E11_CC_clipopt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGLTVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIK
750	CH3_15- E11_CC_clipopt _EI	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGLTVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIK
751	CH3_G8A_6- B12	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVIV TGGGTNYASSVKGRFTISRDN SKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGLTVTVSSGGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSLLYSSNQKNYFAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSYPYTFGQGTKLEIK

752	CH3_G8A_6- B12_clipopt	Искусственная	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVIV TGGGTNYASSVKGRFTISRDN SKNTV YLMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQEIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYFA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYY CQQYYSYPYTFGQGTKLEIK
753	CL_10D8_CC	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS GYTFTGYMHWRQAPGQC LEWMG WINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDRI TVAGTYYYYGMDVWGQGT TVTVSS GGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSV SASVGDRVTITCRASQGVNNWLAWY QQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQ ANSFPITFGCGTRLEIK
754	CL_10D8_CC_c lipopt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS GYTFTGYMHWRQAPGQC LEWMG WINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDRI TVAGTYYYYGMDVWGQGT TVTVSS GGGGQGGGGQGGGGQEIQMTQSPSS VSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAW YQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQ QANSFPITFGCGTRLEIK
755	CL1_7-D7_CC	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS GYTFTNYMHWRQAPGQC LEWMG WINPTSGGANYA QKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSR LRSDDTAVYFCARESH AIQEGIWFDYWGQGLVTVSSGGGGGS

			GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTISCRASQISISNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSFPLT FGCGTKVEIK
756	CL1_7- D7_CC_clipopt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYMHWRQAPGQCLEWMG WINPTSGGANAYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLSDDTAVYFCARESH AIQEGIWFDYWGGTLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASV GDRVTISCRASQISISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSFPL TFGCGTKVEIK
757	CL6_3D4- 01.G2_LH	Искусственная	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH WVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR RLSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
758	CL6_3D4- 01.G2_LH_clipopt	Искусственная	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK GGGGQGGGGQGGGGQVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGET NYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR RLSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRD YYYYGMDVWGQGTITVTVSS

759	CS1_PDL241.12 _LH_CC_+R	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDVAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSS
760	CS1_PDL241.12 _LH_CC_-R	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDVAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSS
761	CS1_PDL241.12 _LH_CC_- R_clipopt	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKGGGGQGGGGQGGGGQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDVAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSS
762	DL_8-A7_CC	Искусственная	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVY YSGTTNYPNPSLKSRTVISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG

			GGSEIVLTQSPGTLSPGERVTLSCR ASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGT KLEIK
763	DL_8- A7_CC_clipopt	Искусственная	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVY YSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQEIVLTQSPGTLSPGERVTLSC RASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCG TKLEIK
764	EGFRvIII_CC	Искусственная	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNISK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTGNPRDFDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDTVMTQTPLSSHVT LGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWL QQRPGQPPRLLIYRISRRFSGVPDRFSG SGAGTDFTLTLEISRVEAEDVGVYYCMQ STHVPRTFGCGTKVEIK
765	EGFRvIII_CC_c lipopt	Искусственная	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNISK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTGNPRDFDYWGQGTLVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQDTVMTQTPLSHV TLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSW LQQRPGQPPRLLIYRISRRFSGVPDRFS GSGAGTDFTLTLEISRVEAEDVGVYYCM QSTHVPRTFGCGTKVEIK

766	FL_7-A8_CC	Искусственная	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFFDYWGQGTLLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLT FGCGTKVEIK</p>
767	FL_7- A8_CC_clipopt	Искусственная	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFFDYWGQGTLLTVSSGGGGGQ GGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPL TFGCGTKVEIK</p>
768	MA_10-B5_CC	Искусственная	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI RSRSYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLFLQMNSLKTEDTAVYYCTTPSY SGSYNYFVMDVWGQTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRTSQSISSYLNWYQQ KPGRAPKLLIFAASSLQGGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQT SMPFTFGCGTKVEIK</p>
769	MA_10- B5_CC_clipopt	Искусственная	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI RSRSYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLFLQMNSLKTEDTAVYYCTTPSY SGSYNYFVMDVWGQTTVTVSSG</p>

			GGGQGGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRTSQSISSYLNWYQQ KPGRAPKLLIFAASSLQGGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTY SMPFTFGCGTKVEIK
770	MA_3-G10_CC	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGGTYAASVKGRFTISRDN SKNT LYLQMSSLRAEDTAVYYCATGKGVH LGF DYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARIT CGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVMV VYDDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLT ISRVEAGDEADYYCQVWDYSGQRQV FGCGTKLTVL
771	MA_3- G10_CC_clipopt	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGGTYAASVKGRFTISRDN SKNT LYLQMSSLRAEDTAVYYCATGKGVH LGF DYWGQGLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQSYVLTQPPSVSVAPGQTARI TCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVM VVYDDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATL TISRVEAGDEADYYCQVWDYSGQRQ VFGCGTKLTVL
772	MS_15-B12_CC	Искусственная	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIK

773	MS_15- B12_CC_clipopt	Искусственная	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIK
774	MS_15- B12_CC_clipopt _EI	Искусственная	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQEIVMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIK
775	MS_5-F11	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHF DYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCR ASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIY GASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTK VEIK
776	MS_5- F11_clipopt	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHF DYWGQGTTLVTVSSGGGGQGGGGQ

			GGGQEIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLI YGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQA KSFPRTFGQG TKVEIK
777	MU_8-B7_CC	Искусственная	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKCLEWIGDI DASGSTKYNPSLKS RVTISLDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTV WSYFDNWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSSYELTQPSSVSVPPGQTASI TCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVL VIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATL TISGTQAMDEADYYCQAWGSSTAVF GCGTKLTVL
778	MU_8- B7_CC_clipopt	Искусственная	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKCLEWIGDI DASGSTKYNPSLKS RVTISLDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTV WSYFDNWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQSYELTQPSSVSVPPGQTA SITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPV LVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTAT LTISGTQAMDEADYYCQAWGSSTAV FGCGTKLTVL
779	PM_76-B10	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYRYS DVPSRFSGSASGTD FTLTISVQSEDFATYYCQYDSYPYT FGGGTKLEIK

780	PM_76- B10.11_CC	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIK</p>
781	PM_76- B10.11_CC_GQ	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIK</p>
782	PM_76- B10.11_CC_clip opt	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIK</p>
783	PM_76- B10_clipopt	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG</p>

			GGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYRYSDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYPYT FGGGTKLEIK
784	BC_A7_27-C4- G7X_x_I2C_cli popt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDТАVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGTЛTVSSGGGGGQ GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGQGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTЛTVSSGGGGGQGGGGGQ GGGGQQTVVТQEPSTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
785	BC_A7_27-C4- G7xI2C	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDТАVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGTЛTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG

			<p>LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL</p>
786	CD33_E11_x_I2 C_clipopt	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVSSGG GGQGGGGQGGGGQEIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGQ EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
787	CD33_E11xI2C	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVSSGG</p>

			GGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTV SLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLA WYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYY CQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
788	EGFR ^{vIII} _CCxI 2C	Искусственная	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTGNPRDFDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDTVMTQTPLSSHVT LGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWL QQRPGQPPRLLIYRISRRFSGVPDRFSG SGAGTDFTLAISRVEAEDVGVYYCMQ STHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVL

789	EGFRvIII_CCx_I2C_clipopt	Искусственная	<p> QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGS DKYYADSVRGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTG NPRDFDYWGQGTLVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQDTVMTQTPLSSHV TLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSW LQQRPGQPPRLLIYRISRFRSGVPDRFS GSGAGTDF TLEISRVEAEDVGVYYCM QSTHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGQEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRS KYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAAL TSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVL </p>
790	PM_76-B10_x_I2C_clipopt	Искусственная	<p> QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFS DYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYS DIIKGRFTISRDN AKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLL R HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGGQGG GGQGGGGQEI QMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYRYS DVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYPYT FGGGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGGQGGGGGQ </p>

			GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
791	PM_76- B10xI2C	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYRYSDVPSRFGSASGTD FTLTISVQSEDFATYYCQQYDSYPYT FGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
792	11D	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGG

			<p>LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQCPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKHTCPCPCAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GSGGGGSGGGGSDKHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
793	BC_A7_27-C4- G7_CC_x_I2C_ x_scFc	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQCLEWMGYI NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYY RDTDVLDYWGQGTLLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD</p>

			<p> RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK </p>
794	BC_A7_27-C4-G7_CC_x_I2C_	Искусственная	<p> QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNHHHWVRQAPGQCLEWMGYI </p>

	x_scFc_clipopt		<p> NPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTS TVYMELSSLRSEDТАVYYCARDGY RDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGQ GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASV RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG PKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSG FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLP FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYIS WAYWGQGLTVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPLTVSPGGTVTL CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGCPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQGGGGQCPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN </p>
--	----------------	--	---

			VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
795	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_x_I 2C_x_scFc	Искусственная	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQS LLHKNAFNLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYEGS NKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARDRTGTFGN GLEVWGQGTITVTVSSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP

			<p>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK</p>
796	<p>CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_x_I 2C_x_scFc_-S</p>	Искусственная	<p>DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQS LLHKNAFNLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYEGS NKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARDRTGTFGN GLEVWGQGTITVTVSSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTVQEPSTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTC PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCP</p>

			PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSK LTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
797	CD19_97- G1RE- C2_LH_CC_x_I 2C_x_scFc_clip opt	Искусственная	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQS LLHKNAFNLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIKGGGGQGGGGQGGGGQQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYE GSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRDEDTAVYYCARDRTGTFG NYGLEVWGQGTITVTVSSGGGGQEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNKYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLVSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

			<p>PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
798	CD33_E11_CC_x_I2C_x_scFc/_Z5S	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</p>

			<p>NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLF PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK</p>
799	CD33_E11_CC_ x_I2C_x_scFc_c lipopt	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKAS GYTFTNRYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYYVYFDYWGQGTSTVVS GGQGGGGQGGGGQEIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGQ EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVVSSG GGGQGGGGQGGGGQQTVVVTEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPAR</p>

			<p>FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGG CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK</p>
800	CD70_1_C7D_ CC_x_I2C_x_sc Fc	Искусственная	<p>EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASG FTFSTYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGRTFYAESVEGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNY PYFDYWGGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLVSLSPGERATL SCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYSCQQYGDLPTFGC GTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY</p>

			<p> WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK </p>
801	CD70_1_C7D_ CC_x_I2C_x_sc Fc_clipopt	Искусственная	<p> EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASG FTFSTYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGRTFYAESVEGRFTISRDNKNTL YMQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNY PYFDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQEIVLTQSPGTLSPGERATL SCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTL TISRLEPEDFAVYSCQQYGDLPTFGC GTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQ </p>

			<p> PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGCPPCPAPPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDV SHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQCPCPAPPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEEPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK </p>
802	CH19_2G6.007_ CC_x_I2C_x_sc Fc_delGK	Искусственная	<p> QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFI WYEGSNKYAESA VKDRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGII GTIGYYYGMDVWGQGT TTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSSYELTQPPSVSVSP GQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPG </p>

			<p> QSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGGGGSSGGGGSSGGGS GGGGSSGGGGSSGGGGSDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGK </p>
803	CH19_2G6.007_ CC_x_I2C_x_sc Fc_delGK_clipo	Искусственная	<p> QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFI WYEGSNKYAESAESVKDRFTISRDNKSN </p>

pt		<p> TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGII GTIGYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQSYELTQPPSVSVSP GQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPG QSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGCGTKLTVLSGGGGQEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQ GGGGQGGGGQCPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK </p>
----	--	---

804	CH3_G8A_6- B12_x_I2C_x_s cFc	Искусственная	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVIV TGGGTNYASSVKGRFTISRDNKNTV YMQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGLVTVSSGGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSLLYSSNQKNYFAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ QYYSYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
-----	------------------------------------	---------------	---

			EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
805	CH3_G8A_6- B12_x_I2C_x_s cFc_clipopt	Искусственная	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVW TGGGTNYASSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQEIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYFA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYY CQQYYSYPYTFGQGTKLEIKGGGGCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
806	CL1_7- D7_CC_x_I2C0-	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYYMHWVRQAPGQCLEWMG

	scFc_clipopt		<p> WINPTSGGANAYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYFCARESH AIQEGIWFDYWGQGLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASV GDRVTISCRASQSSISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSSYSFPL TFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN </p>
--	--------------	--	--

			VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
807	CL1_7- D7_CC_x_I2C0 _x_scFc	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPTSGGANAYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYFCARESH AIQEGIWFDYWGGTGLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRV TISCRASQSI SNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTGLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

			<p>KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
808	<p>CL6_3D4-01- G2_LH_x_I2C_ x_scFc</p>	Искусственная	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT</p>

			<p>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK</p>
809	<p>CL6_3D4- 01.G2_LH_x_I2 C_x_scFc_-S</p>	Искусственная	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</p>

			<p>VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK</p>
810	<p>CL6_3D4- 01.G2_LH_x_I2 C_x_scFc_clipo pt</p>	Искусственная	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK GGGGQGGGGQGGGGQVQLVQSGA EVKKPGASVKVSKKASGYTFTGYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGET NYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRD YYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGQ EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQTIVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLVSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGG CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHHEPEVKFNWYV</p>

			<p>DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK</p>
811	CL_10D8_CC_x _I2C_x_scFc	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRI TVAGTYYYYGMDVWGQGTITVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSV SASVGDRVTITCRASQGVNNWLAWY QQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQ ANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGG GGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL</p>

			<p> LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK </p>
812	CL_10D8_CC_x _I2C_x_scFc_cli popt	Искусственная	<p> QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS GYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRI TVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS GGGGQGGGGQGGGGQEIQMTQSPSS VSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAW YQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQ QANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGQEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNAATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF </p>

			<p>GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV D KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV D KSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK</p>
813	DL_8- A7_CC_x_I2C_ x_scFc_delGK	Искусственная	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVY YSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPGTLSPGERVTLSCR ASQRVNNTNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQYDRSPLTFGCGT KLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG</p>

			<p>GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
814	DL_8- A7_CC_x_I2C_ x_scFc_delGK_ clipopt	Искусственная	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVY YSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQEIVLTQSPGTLSPGERVTLSC RASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLL</p>

			<p>IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCG TKLEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQ QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGQ GGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQ QCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK</p>
815	F1D	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR</p>

			HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMN NLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYCGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGS STGAVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFLLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQGGGGQGGGGQDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFLLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
--	--	--	--

816	F8I	Искусственная	<p> QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYCGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQCP RGLIGGTKFLAPGTPARFGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ </p>
-----	-----	---------------	--

			VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
817	FL_7- A8_CC_x_I2C_ x_scFc	Искусственная	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFDYWGQGLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

			<p>VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
818	<p>FL_7- A8_CC_x_I2C_ x_scFc_clipopt</p>	Искусственная	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFFDYWGQGTLLTVSSGGGGQ GGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVG DRVTTICRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPL TFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGCPPCPAPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW</p>

			<p> QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQGGGGQCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK </p>
819	J1X	Искусственная	<p> QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDS TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGGGGGGGGGGSDIVMTQSPDSLTV SLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLA WYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFGSGSGTDFLTIDSPQPEDSATYY CQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSG GGGSGGGGGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHHEPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA </p>

			<p>PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
820	M4T	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMN NLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYWGQGLVTVSSGGGGQGGGGQGG GGGQQTIVTQEPSLTVSPGGTVTITC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAA LTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAP</p>

			<p> ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK </p>
821	M5J	Искусственная	<p> QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYCGQGLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT </p>

			<p>CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQCP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
822	MA_10- B5_CC_x_I2C_ x_scFc	Искусственная	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI RSRSYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLFLQMNSLKTEDTAVYYCTTPSY SGSYNYFVMDVWGQGTITVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRTSQSISSYLNWYQQ KPGRAPKLLIFAASSLQGGVPSRFGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQT SMPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA</p>

			<p>YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGGQTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTC PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK</p>
823	MA_10- B5_CC_x_I2C_ x_scFc_clipopt	Искусственная	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI RSRSYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLFLQMNSLKTEDTAVYYCTTPSY SGSYNYFVMDVWGQGTITVTVSSG GGGQGGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRTSQSISSYLNWYQQ KPGRAPKLLIFAASSLQGGVPSRFGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQTY</p>

			<p>SMPFTFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGCPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVL KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQCPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVLQKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK</p>
824	MA_3- G10_CC_x_I2C _x_scFc	Искусственная	<p>EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGGTYAASVKGRFTISRDN SKNT LYLQMSSLRAEDTAVYYCATGKGVH LGFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG</p>

			<p> SGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARIT CGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVMV VYDDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLT ISRVEAGDEADYYCQVWDYSGQRQV FCGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK </p>
825	MA_3-	Искусственная	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASG

	<p>G10_CC_x_I2C _x_scFc_clipopt</p>		<p>FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGGTYYAASVKGRFTISRDNKNT LYLQMSSLRAEDTAVYYCATGKGVH LGFDYWGQGTTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQSYVLTQPPSVSVAPGQTARI TCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVM VVYDDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATL TISRVEAGDEADYYCQVWDYSGQRQ VFGCGTKLTVLSGGGGQEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGQGGGG GQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGT VT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG GQGGGGQGGGGQCPCPAPPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP</p>
--	---	--	---

			PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
826	MS_5- F11_x_I2C_x_sc Fc	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHF DYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIY GASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQA KSFPRTFGQGTK VEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN

			GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
827	MS_5- F11_x_I2C_x_sc Fc_clipopt	Искусственная	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHF DYWGQGTLLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQEIQMTQSPSSVSASVGDRVITC RASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLI YGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQAQKSFPRTFGQG TKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQ QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHVEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG

			GGQCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
828	MU_8- B7_CC_x_I2C_ x_scFc	Искусственная	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKCLEWIGDI DASGSTKYNPSLKSRTISLDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTV WSYFDNWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSSYELTQPSSVSVPPGQTASI TCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVL VIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATL TISGTQAMDEADYYCQAWGSSTAVF GCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

			<p>NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGG GSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
829	<p>MU_8- B7_CC_x_I2C_ x_scFc_clipopt</p>	Искусственная	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKCLEWIGDI DASGSTKYNPSLKSRTVSLDTSKNQF SLKLNSTVAADTAVYFCARKKYSTV WSYFDNWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQSYELTQPSSVSVPPGQTA SITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPV LVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTAT LTISGTQAMDEADYYCQAWGSSTAV FGCGTKLTVLSGGGGQEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGCPPCPAPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK</p>

			<p>TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQGGGGQCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
830	PM_76- B10.11_CC_x_I 2C_x_scFc/_11 S	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW</p>

			<p>VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
831	PM_76- B10.11_CC_x_I 2C_x_scFc_clip opt	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGQGGGGQ</p>

			<p>GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
832	Q6S	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQDIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGQ EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI</p>

			<p>RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQTVVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQ DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
833	Q8I	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGLTVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD</p>

			<p>FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDS KNTVYLQMN NLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYCGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQQT VVTQEPLTVSPGGTVTITCGS STGAVTSGNYPNWVQKKPGQCPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGCPPCPAPPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGG QGGGGQCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
834	S5Z	Искусственная	<p>QVQLVESGGGLVKPGESLRLS CAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKCLEWVAIIS DGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG</p>

			GGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLIT FGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDS KNTVYLQMN NLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYWGQGT LVT VSSGGGGGQGGGGQG GGGQQT VVTQEPSLTVSPGGT V TITC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQCPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
835	W7V	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKV SCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG

			<p> WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQTSVTVSSGG GGRGGGGRGGGGRDIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPIFGCGTRLEIKSGGGGR EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQTLTVSSG GGGRGGGGRGGGGRQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGRG GGGRGGGGRGGGGRGGGGRGGGGR DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS </p>
--	--	--	--

			FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
836	W8I	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKAS GYTFTNYGMNWVKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYVYFDYWGQTSVTVSSGG GGRGGGGRGGGGRDIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGR EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSG GGGRGGGGRGGGGRQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGG CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGRGGGGRRGG GGRGGGGRGGGGRGGGGRCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH

			<p>QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK</p>
837	X7D	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKAS GYTFTNYGMNWKQAPGQCLEWMG WINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDT TSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGQGGGGQGGGGQDIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSL AWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIP DRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATY YCQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGQ EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGGQGGGGQGGGGQQTVVTVQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGG CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGG</p>

			GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
838	CS_PDL241.12_ LH_CC_x_BC_ A7_27-C4- G7_CC_x_I2C_ x_scFc	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDNAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSSSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYH AYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELS SLRSEDNAVYYCARDGYRDTDVLV YWGQGTLLTVSSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRLHTGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLE PEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKVE IKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV

			<p>TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
839	<p>CS_PDL241.12_ LH_CC_x_BC_ A7_27-C4- G7_CC_x_I2C_ x_scFc_+R_clip opt</p>	Искусственная	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKRGGGGQGGGGQGGGGQQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGASVKVSKASGYTFTNHII HWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYH</p>

			<p> AYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLD YWGQGLTVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQEIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ ASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY TSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISL EPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKV EIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH </p>
--	--	--	---

			EALHNHYTQKSLSLSPGK
840	CS_PDL241.12_ LH_CC_x_BC_ A7_27-C4- G7_CC_x_I2C_ x_scFc_- R_clipopt	Искусственная	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKGGGGQGGGGQGGGGQQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDNAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGQQVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHII HWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYH AYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELS SLRSEDNAVYYCARDGYRDTDVLVD YWGQGTLLTVSSGGGGQGGGGQGG GGQEIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ ASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY TSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFISSL EPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKV EIKSGGGQEVQLVESGGGLVQPAGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

			<p>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
841	<p>CS_PDL241.12_ LH_CC_x_BC_ A7_27-C4- G7_CC_x_I2C_ x_scFc_-R_-S</p>	Искусственная	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS YRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYSTPPYTFGCGTKV EIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSS WMNWVRQAPGQCLEWIGRIYPGDAD AKYNAKFKGKATLTADKSTSTAYME LSSLRSEDNAVYYCARSTMIATGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHII HWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYH AYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELS SLRSEDNAVYYCARDGYRDTDVLD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRLHTGVPSTRFSGSGSGTDFFTISSLE PEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKVE IKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK</p>

			<p>GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
842	<p>FL_7- A8_CC_x_CD1 23_24-B4- f_NK_CC_x_I2 C_x_scFc</p>	Искусственная	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGFDDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTE</p>

			<p> FTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSW VRQAPGKCLEWVSAVSGGGDKTLYA DAVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLR AEDTAIYYCARLRGFYYGMDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVL TQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLS NKYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPPITFGCGTRLE IKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY </p>
--	--	--	---

			<p>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
843	<p>FL_7- A8_CC_x_CD1 23_24-B4- f_NK_CC_x_I2 C_x_scFc_clipo pt</p>	Искусственная	<p>QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGF SLNNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQV VLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGGQ GGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPL TFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLLESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMS WVRQAPGKCLEWVSAVSGGGDKTL YADAVKGRFTISRDNKNTLFLQMNS LRAEDTAIYYCARLRGFYYGMDVWG QGTTVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQE IVLTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLL HSNKYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG SNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCMQALQTPPITFGCGTR LEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF</p>

			PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GGQCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
844	CH3_15- E11_CC_EI_x_I 2L_x_scFc_x_M S_15- B12_CC_EI_x_I 2L_clipopt	Искусственная	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR

			<p> GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQCPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQEIVMTQSPSSLSASVGRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWV RQAPGKGMVVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNL KTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAY </p>
--	--	--	---

			<p>WGQGLTVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSG TKLTVL</p>
845	<p>CH3_15- E11_CC_x_I2L_ x_scFc_x_MS_1 5- B12_CC_x_I2L _(R3I)</p>	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGGSGGG</p>

			<p>GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQP PGKCLEWIGNIYYSGSSNYPNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARLPRGDRDAFDIWGQGMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKVPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWRQAPGKGMWVARIRSK YNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKN TLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNF GSSYISYFAYWGQGLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGG TVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLE GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYY SNRWVFGSGTKLTVL</p>
846	<p>CH3_15- E11_CC_x_I2L_ x_scFc_x_MS_1 5- B12_CC_x_I2L _clipopt_(F5Q)</p>	Искусственная	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNPKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGLVTVSSGGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD</p>

			RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLLTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGGQGGGGQCPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRTISVDTSKN
--	--	--	--

			<p>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGMWVVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMN KTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAY WGQGTLLTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTIVTQEPSLTVSPGGTITITCGSS TGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAAL TLG GVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSG TKLTVL</p>
847	ECD CD3- эпсилон человека	Искусственная	<p>QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT CPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKN IGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPR GSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD</p>
848	ECD CD3- эпсилон человека/полож . 1-27	Искусственная	<p>QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT</p>
849	scFc - спейсер	Искусственная	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALTHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK</p>

			<p> THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK </p>
850	scFc_mod_GQ_ clippingVariante - спейсер	Искусственная	<p> CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSLSPGK </p>

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие первый домен, связывающий целевой антиген, где указанный первый домен, связывающий целевой антиген, содержит переменные области VH и VL, соединенные пептидным линкером, где пептидный линкер содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20.

2. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 1, где n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

3. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 1 или п. 2, где X представляет собой Q.

4. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-3, где пептидный линкер представляет собой $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, n равняется 3, и X представляет собой Q.

5. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-4, содержащие по меньшей мере один дополнительный связывающий домен, связывающийся с целевым антигеном.

6. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 5, где по меньшей мере один дополнительный домен, связывающий целевой антиген, содержит те же компоненты, что и первый домен, связывающий целевой антиген.

7. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 5 или п. 6, где каждый домен, связывающий целевой антиген, связывается с одним целевым антигеном.

8. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 5-7, где указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат:

связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL).

9. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 8, где указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат:

связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL).

10. Полипептид или полипептидная конструкция по пп. 8-9, где C-концевой связывающий домен связывается с CD3, и при этом указанный(-ые) оставшийся(-ие) N-концевой(-ые) связывающий(-ие) домен(-ы) связывается/связываются с антигеном клеточной поверхности.

11. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 8-10, где линкер, соединяющий связывающие домены, содержит или состоит из $S(G4X)_n$ или $(G4X)_n$, где X выбран из группы, состоящей из Q, T, N, C, G, A, V, I, L и M, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из целых чисел от 1 до 20.

12. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 11, где линкер представляет

собой $(G4X)_n$, n равняется 1, и X представляет собой Q .

13. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-12, содержащие домен, продлевающий период полужизни.

14. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 13, где указанный домен, продлевающий период полужизни (домен HLE), содержит два полипептидных мономера или состоит из них, при этом каждый мономер содержит шарнир, домен CH2 и домен CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера, содержащего в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: шарнир-CH2-CH3-пептидный линкер-шарнир-CH2-CH3.

15. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из п. 8 и пп. 10-14, где указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-домен HLE.

16. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из п. 9 и пп. 10-14, где указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-домен HLE.

17. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 15, где указанные полипептид или полипептидная конструкция содержат в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: связывающий домен 1 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 2 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-домен HLE-линкер-связывающий домен 3 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL)-линкер-связывающий домен 4 (VH/VL-пептидный линкер-VH/VL),

где связывающий домен 1 связывается с первым антигеном клеточной поверхности, связывающие домены 2 и 3 связываются с CD3, при этом связывающий домен 4 связывается со вторым антигеном клеточной поверхности.

18. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 17, где пептидные линкеры в пределах связывающих доменов представляют собой $(G4Q)_3$, и пептидный линкер в пределах домена HLE представляет собой $(G4Q)_6$, линкер, соединяющий указанные связывающие домены, представляет собой $S(G4Q)$, и где линкеры, соединяющие домен HLE со связывающими доменами, представляют собой линкеры $G4$.

19. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 14-16, где линкеры, соединяющие домен HLE со связывающими доменами, представляют собой линкеры $G4$.

20. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 10-19, где указанный антиген клеточной поверхности представляет собой опухолевый антиген.

21. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 20, где опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из BCMA, CD123, CD19, CD20, CD22, CD33, CD70, CDH19, CDH3, CLL1, CS1, CLDN6, CLDN18.2, DLL3, EGFR ν III, FLT3, MAGEB2, MART1, MSLN,

MUC17, PSMA и STEAP1.

22. Полинуклеотид, кодирующий полипептид или полипептидную конструкцию по любому из пп. 1-21.

23. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 22.

24. Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом по п. 22 или вектором по п. 23.

25. Способ получения полипептида или полипептидной конструкции по любому из пп. 1-21, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 24 в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии полипептида или полипептидной конструкции по любому из пп. 1-21, и выделение полученных полипептида или полипептидной конструкции из культуры.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или полипептидную конструкцию по любому из пп. 1-21 или полипептид или полипептидную конструкцию, полученные согласно способу по п. 25.

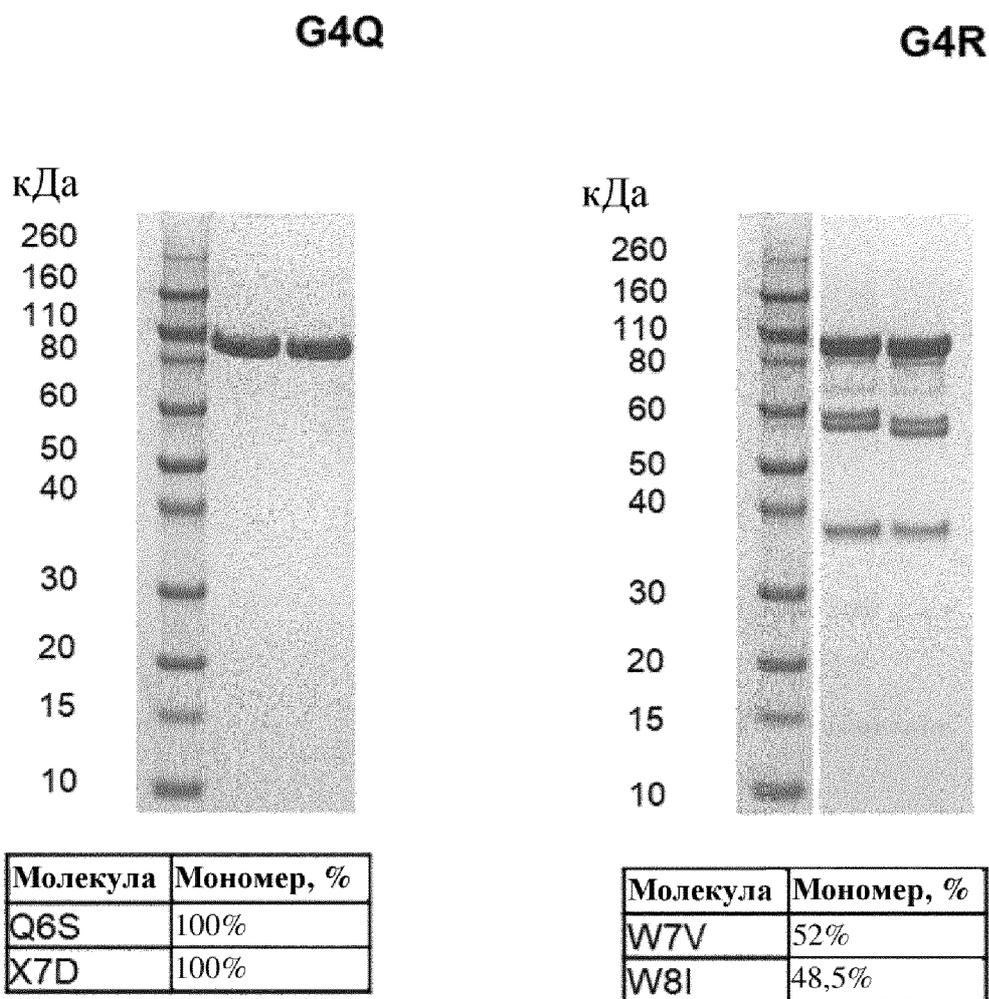
27. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 20 или п. 21 или полипептид или полипептидная конструкция, полученные согласно способу по п. 25, для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности проявлений опухолевого заболевания.

28. Способ предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности проявлений опухолевого заболевания, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту полипептида или полипептидной конструкции по любому из пп. 20-21 или полипептида или полипептидной конструкции, полученных согласно способу по п. 25.

29. Набор, содержащий полипептид или полипептидную конструкцию по любому из пп. 1-21 или полипептид или полипептидную конструкцию, полученные согласно способу по п. 25, полинуклеотид по п. 22, вектор по п. 23 и/или клетку-хозяина по п. 24.

По доверенности

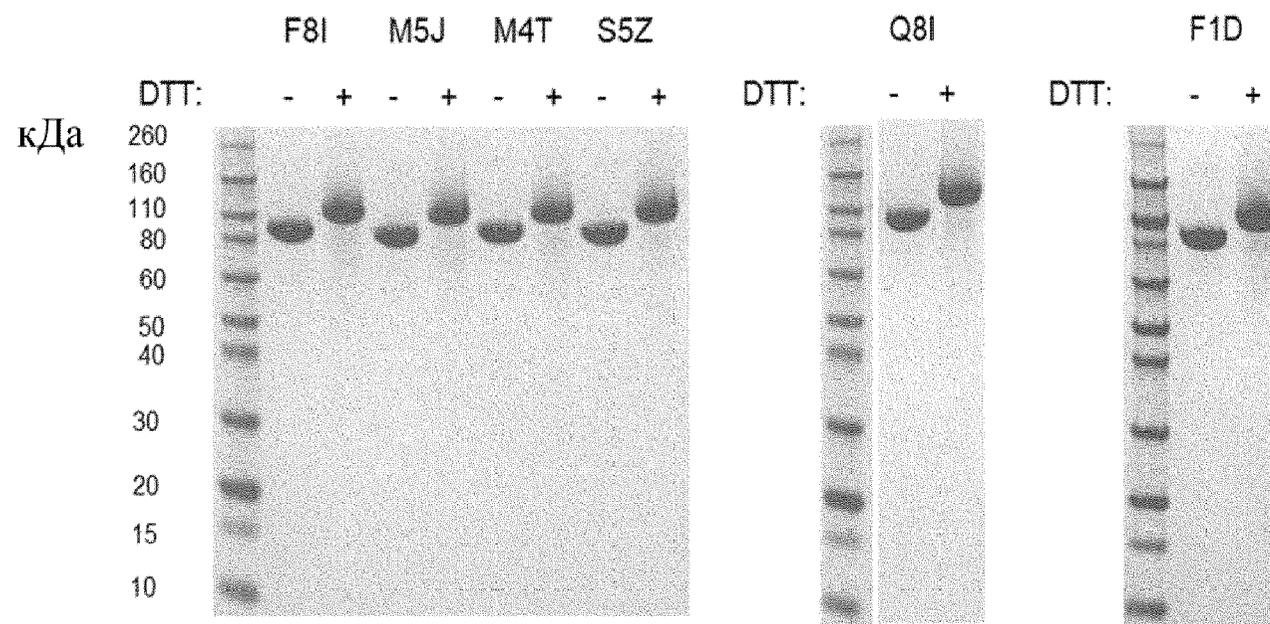
Фигура 1



MW scFC BiTE: примерно 107 кДа

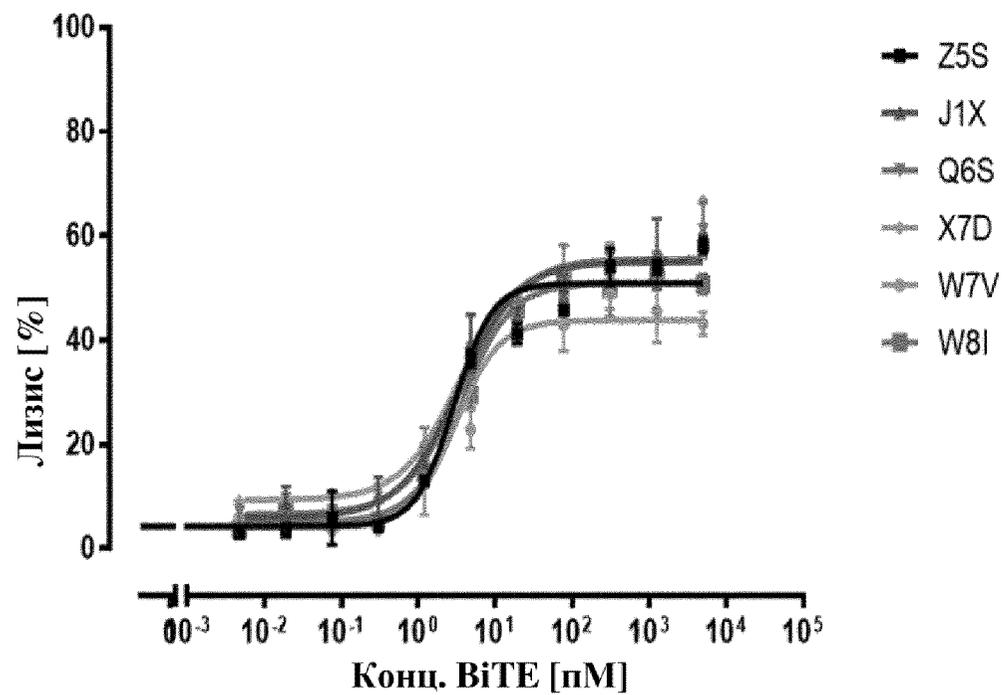
Фигура 2

Молекула	Мономер, %
F8I	98,2
M5J	97,3
M4T	98,3
S5Z	98,8
F1D	99,0
Q8I	99,4



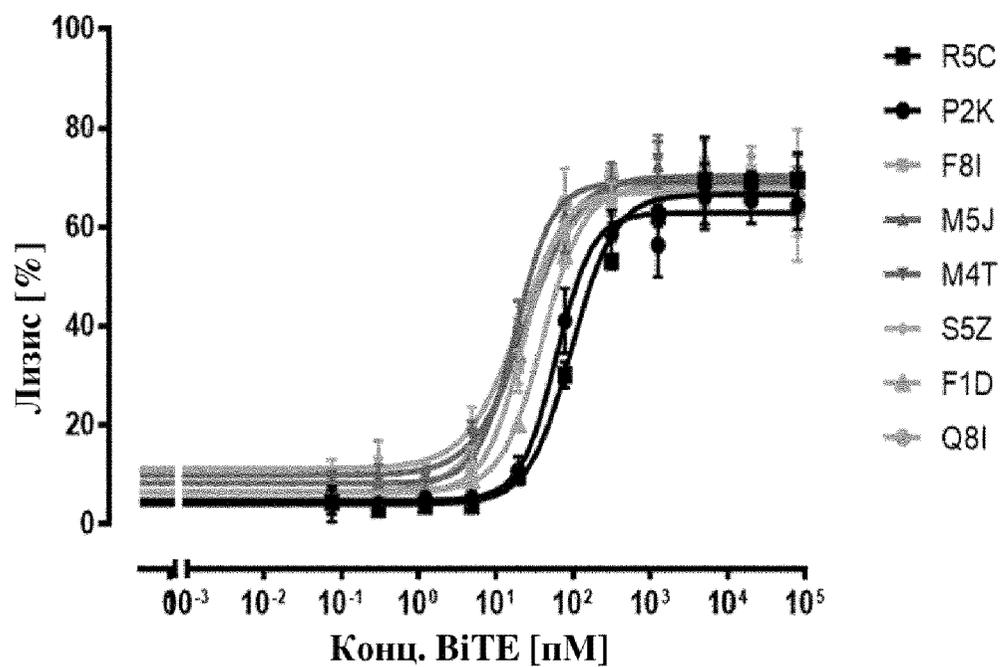
Фигура 3

Молекула	EC50 [пМ]
Z5S	3,0
J1X	3,3
Q6S	3,8
X7D	3,5
W7V	3,1
W8I	3,7

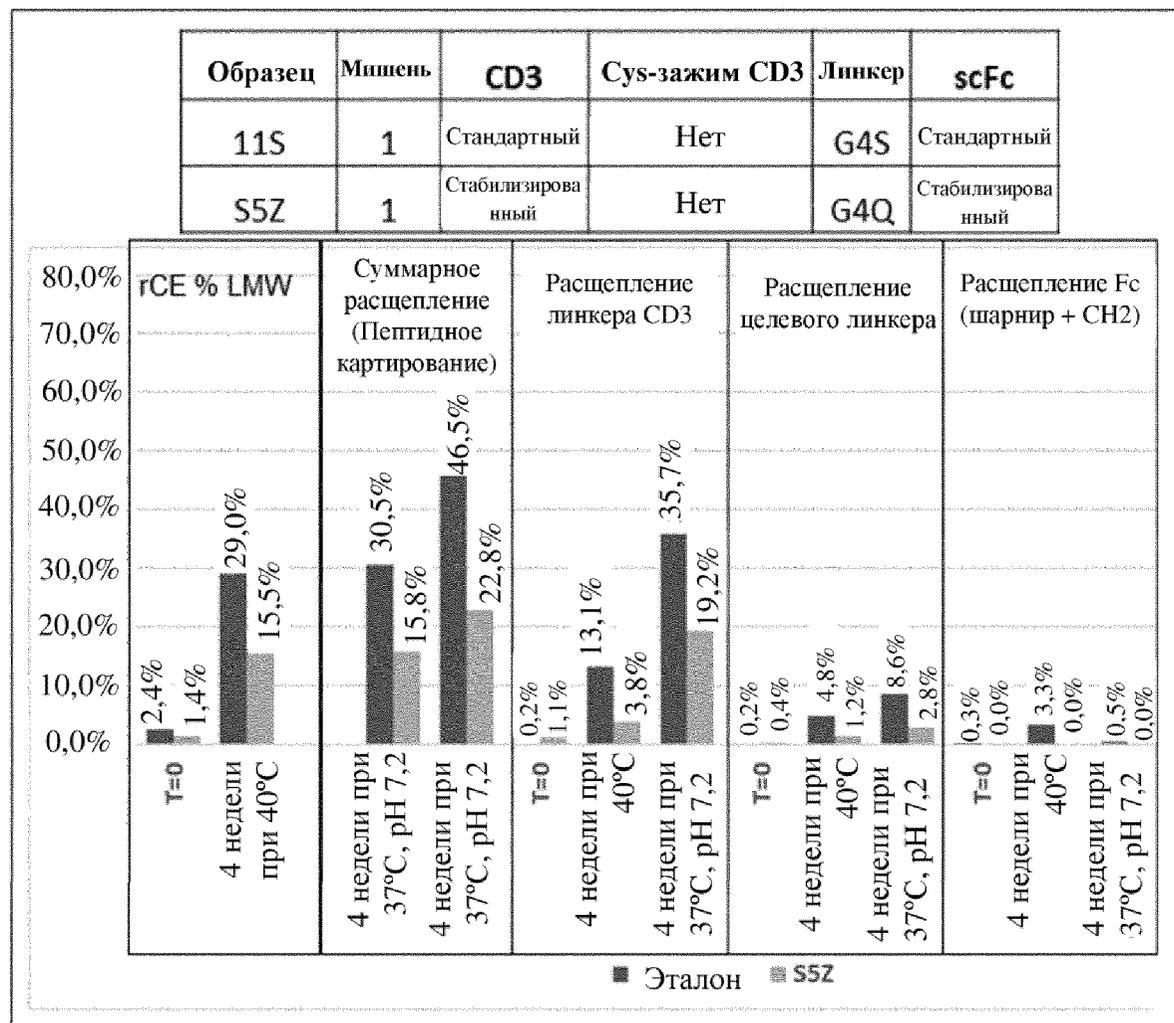


Фигура 4

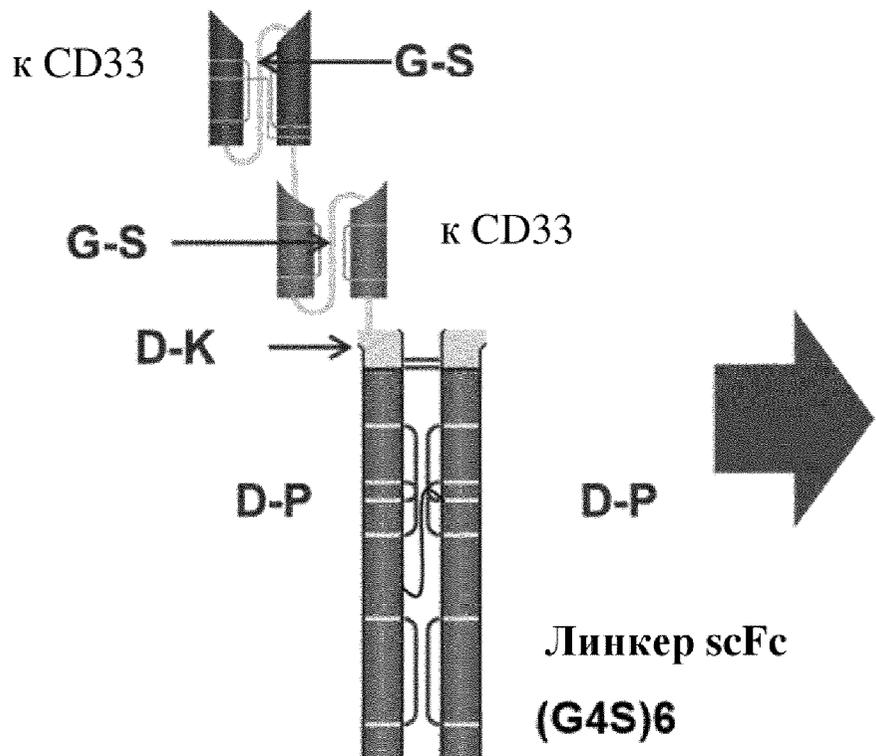
Молекула	EC50 [пМ]
R5C	96
P2K	61
F8I	23
M5J	18
M4T	24
S5Z	21
F1D	41
Q8I	22



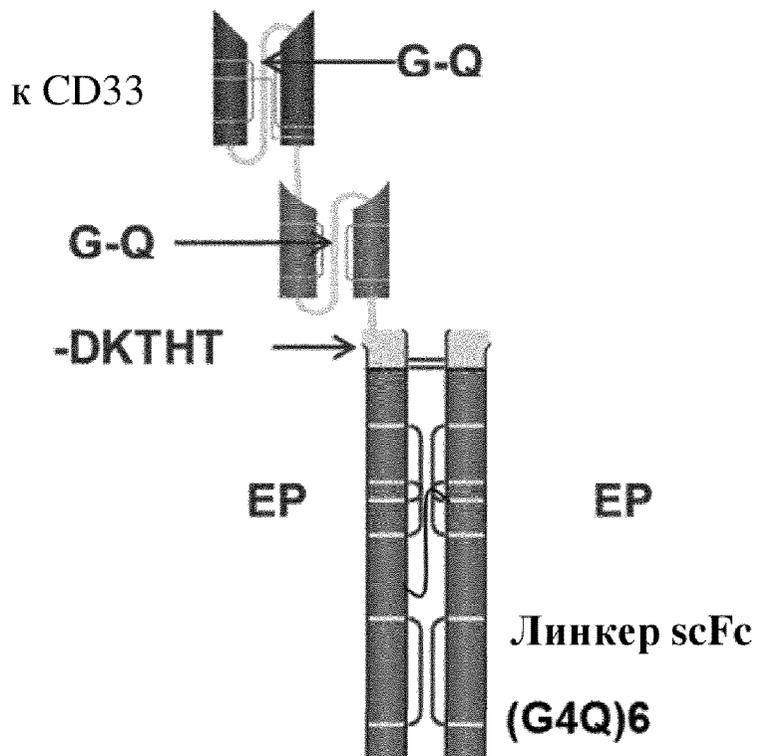
Фигура 5



Стандартная молекула ViTE



Линкер + молекула ViTE, стабилизированная по scFc



Фигура 6