(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391378 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.01

(22) Дата подачи заявки
2021.11.08

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) НАЦЕЛИВАЮЩИЕСЯ НА НЕСКОЛЬКО МИШЕНЕЙ БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ ПОВЫШЕННОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ

(31) **63/110,957; 63/231,877**
(32) **2020.11.06; 2021.08.11**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2021/080956**
(87) **WO 2022/096716 2022.05.12**
(88) **2022.08.11**

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US); ЭМДЖЕН РИСЕРЧ (МЮНИК) ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Эвертс Стефани, Клингер Маттиас, Негеле Виргини, Залевски Адам, Блюмель Клаудиа, Бем Томас, Брози Йоханнес (DE), Д'Анджело Игорь (US), Куфер Петер, Луттербюзе Петра, Мюнц Маркус, Рау Дорис, Раум Тобиас, Раттель Бенно, Томас Оливер, Ульрих Инес, Валь Йоахим, Вебхофер Кристиан, Вайдлер Саша (DE), Фам Элизабет, Бейлис Джули (US)

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

(57) Настоящее изобретение предусматривает нацеливающиеся на несколько мишеней биспецифические антигенсвязывающие молекулы, характеризующиеся тем, что они содержат первую и вторую биспецифические структурные единицы, каждая из которых содержит домен, связывающийся с мишенью, второй домен, связывающийся с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и представителя рода Масаса, где обе биспецифические структурные единицы связаны друг с другом посредством спейсера, который обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц. Более того, настоящее изобретение предусматривает полинуклеотид, кодирующий нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, вектор, содержащий данный полинуклеотид, клетки-хозяева, экспрессирующие конструкцию, и фармацевтическую композицию, содержащую вышеуказанное.

202391378 A1

202391378 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578072EA/032

НАЦЕЛИВАЮЩИЕСЯ НА НЕСКОЛЬКО МИШЕНЕЙ БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ ПОВЫШЕННОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[1] Настоящее изобретение относится к продуктам и способам из области биотехнологии, в частности, к нацеливающимся на несколько мишеней антигенсвязывающим молекулам, их получению и их применению.

Предпосылки к созданию изобретения

[2] Перенаправление активности Т-клеток против опухолевых клеток с помощью биспецифических молекул, не зависящих от специфичности Т-клеточного рецептора, является развивающимся подходом в иммуноонкологии (Frankel SR, Baeuerle PA. Targeting T cells to tumor cells using bispecific antibodies. Curr Opin Chem Biol 2013;17:385-92). Такие новые фармацевтические средства на основе белка обычно могут одновременно связываться с двумя разными типами антигена. Они известны в нескольких структурных форматах, и к настоящему времени исследовались варианты их применения для иммунотерапии рака и доставки лекарственного средства (Fan, Gaowei; Wang, Zujian; Hao, Mingju; Li, Jinming (2015). "Bispecific antibodies and their applications". Journal of Hematology & Oncology. 8: 130).

[3] Биспецифические молекулы, применимые в иммуноонкологии, могут представлять собой антигенсвязывающие полипептиды, такие как антитела, например, IgG-подобные, т. е. полноразмерные биспецифические антитела, или отличные от IgG-подобных биспецифические антитела, которые являются неполноразмерными антигенсвязывающими молекулами. Полноразмерные биспецифические антитела, как правило, сохраняют традиционную структуру моноклонального антитела (mAb) из двух Fab-плечей и одного Fc-участка, за исключением того, что два Fab-сайта связываются с различными антигенами. У неполноразмерных биспецифических антител может полностью отсутствовать Fc-участок. Они включают химически связанные Fab, состоящие только из Fab-участков, и различные типы двухвалентных и трехвалентных одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv). Существуют также слитые белки, имитирующие вариабельные домены двух антител. Примером такого формата является биспецифический активатор, привлекающий Т-клетки (BiTE®) (Yang, Fa; Wen, Weihong; Qin, Weijun (2016). "Bispecific Antibodies as a Development Platform for New Concepts and Treatment Strategies". International Journal of Molecular Sciences. 18 (1): 48).

[4] Иллюстративные биспецифические молекулы, полученные из антитела, такие как молекулы BiTE®, представляют собой рекомбинантные белковые конструкции, составленные из двух полученных из антитела связывающих доменов, соединенных гибкой связью. Один связывающий домен антигенсвязывающих молекул BiTE® является специфичным по отношению к выбранному опухолеассоциированному поверхностному антигену на клетках-мишенях; второй связывающий домен является специфичным по

отношению к CD3, субъединице Т-клеточного рецепторного комплекса на Т-клетках. Благодаря своей особенной структуре антигенсвязывающие молекулы BiTE® уникальным образом подходят для временного соединения Т-клеток с клетками-мишенями и, в то же самое время, эффективно активируют цитолитический потенциал, присущий Т-клеткам, направленный против клеток-мишеней. Важным дальнейшим усовершенствованием антигенсвязывающих молекул BiTE® первого поколения (см. WO 99/54440 и WO 2005/040220), разработанных в клинике как AMG 103 и AMG 110, явилось обеспечение биспецифических антигенсвязывающих молекул, связывающихся с независимым от окружения эпитопом на N-конце цепи CD3ε (WO 2008/119567). Антигенсвязывающие молекулы BiTE®, связывающиеся с этим выбранным эпитопом, демонстрируют не только межвидовую специфичность в отношении цепи CD3ε человека и представителя рода Macaca или Callithrix jacchus, Saguinus oedipus или Saimiri sciureus, но также за счет распознавания данного специфического эпитопа (вместо ранее описанных эпитопов связывающих CD3 элементов в привлекающих Т-клетки биспецифических молекулах-активаторах) они не демонстрируют неспецифической активации Т-клеток в той же степени, как это наблюдалось у предыдущего поколения привлекающих Т-клетки антител-активаторов. Это снижение активации Т-клеток было связано с меньшим или сниженным перераспределением Т-клеток у пациентов, причем последнее было связано с риском возникновения побочных явлений, например, при приеме пасотуксимаба.

[5] Описанные в WO 2008/119567 молекулы на основе антител, характеризуются быстрым выведением из организма; следовательно, хотя они способны быстро достигать большинства частей тела, их области применения in vivo могут быть ограничены их кратковременным присутствием in vivo. С другой стороны, их концентрация в организме может быть адаптирована и откорректирована в короткий срок. Длительное введение путем непрерывной внутривенной инфузии используется для достижения терапевтических эффектов из-за короткого времени полужизни in vivo этой малой одноцепочечной молекулы. Однако доступны биспецифические антигенсвязывающие молекулы, которые обладают более благоприятными фармакокинетическими свойствами, включая более длительный период полужизни, как описано в WO 2017/134140. Увеличенное время полужизни, как правило, является применимым в областях применениях иммуноглобулинов in vivo, особенно применительно к фрагментам антител или конструкциям небольшого размера, например, с целью обеспечения соблюдения пациентом режима лечения.

[6] Одной из сложных проблем, имеющих место в иммуноонкологии на основе антител в настоящее время, является уклонение опухоли. Такое уклонение опухоли происходит в том случае, когда иммунная система - даже если она индуцируется или направляется некоторыми иммунотерапевтическими средствами на основе антител - не обладает достаточной способностью к уничтожению опухолей, которые несут накопленные генетические и эпигенетические изменения и используют несколько механизмов для успешного преодоления процесса иммунноредактирования (Keshavarz-

Fathi, Mahsa; Rezaei, Nima (2019) “Vaccines for Cancer Immunotherapy”). В целом, известны четыре механизма, препятствующие эффективному противоопухолевому иммунному ответу: (1) дефектный процессинг или презентация опухолевого антигена, (2) отсутствие активирующих механизмов, (3) ингибирующие механизмы и иммуносупрессивное состояние, а также (4) резистентные опухолевые клетки. Особенно в случае первого механизма опухолевые антигены могут присутствовать в новой форме ввиду генетической нестабильности, мутации опухоли и уклонения от иммунной системы. Эпитоп-негативные опухолевые клетки остаются скрытыми и, следовательно, устойчивыми к иммунному отторжению. Их развитие произошло после устранения эпитоп-положительных опухолевых клеток аналогично принципам дарвиновской теории естественного отбора. Соответственно, иммунотерапия на основе антител, направленная против антигена на опухолевых клетках, становится неэффективной, когда такие опухолевые клетки больше не экспрессируют соответствующий антиген ввиду уклонения опухоли. Под указанной потерей антигена в данном документе понимается движущая сила для обеспечения уклонения опухоли, и поэтому выражения используются как взаимозаменяемые. Соответственно, существует необходимость в предоставлении улучшенного иммуноонкологического средства на основе антител, которое обеспечивает решение проблемы потери антигена для эффективного предупреждения уклонения опухоли.

[7] Возможно, еще более актуальной задачей для широкого использования иммуноонкологии в случае привлекающих Т-клетки биспецифических молекул-активаторов, является доступность подходящих мишеней (Bacac et al., Clin Cancer Res; 22(13) July 1, 2016). Например, мишени солидных опухолей могут быть сверхэкспрессированы на опухолевых клетках, а могут быть экспрессированы на более низких, но значительных уровнях, на незлокачественных первичных клетках в критических тканях. В природе, согласно Bacac et al, Т-клетки могут различать клетки, экспрессирующие антиген в высокой и низкой степени, с помощью относительно низкоаффинных Т-клеточных рецепторов (TCR), которые все же могут достигать высокоавидного связывания с клетками-мишенями, экспрессирующими достаточно высокие уровни антигена-мишени. Привлекающие Т-клетки биспецифические молекулы-активаторы, которые могли бы способствовать этому и, таким образом, максимизировать окно между уничтожением экспрессирующих мишень в высокой и низкой степени клеток, являются, таким образом, весьма желательными. Один из подходов, обсуждаемых в данной области, заключается в применении двойного нацеливания на два антигена, что может привести к улучшению селективности в отношении мишени по сравнению с нормальными тканями, которые экспрессируют только один антиген-мишень или низкие уровни обоих антигенов-мишеней. Считается, что этот эффект зависит от компонента авидности, опосредованного одновременным связыванием bsAb с обоими антигенами на одной и той же клетке. Что касается двойного нацеливания как такового, то в уровне техники известны некоторые мультиспецифические моноклональные антитела (mAb) или другие иммунные конструкции. В WO 2014/116846 описывается мультиспецифический

связывающий белок, содержащий первый связывающий сайт, который специфично связывается с антигеном клетки-мишени, второй связывающий сайт, который специфично связывается с рецептором клеточной поверхности иммунной клетки, и третий связывающий сайт, который специфично связывается с модулятором клеточной поверхности на иммунной клетки. В US 2017/0022274 раскрывается трехвалентный перенаправляющий Т-клетки комплекс, предусматривающий биспецифическое антитело, где биспецифическое антитело имеет два связывающих сайта, направленных по отношению к опухолеассоциированному антигену (TAA), и один связывающий сайт, направленный по отношению к Т-клетке.

[8] Однако одного только двойного нацеливания, как в описанных выше молекулах, может быть недостаточно для эффективной селективности в отношении мишени (Mazor et al, mAbs 7:3, 461-469; May/June 2015). Особенно важным фактором является конфигурация связывающих доменов bsAb, а именно одновалентного по сравнению с двухвалентным. Более того, само по себе обеспечение биспецифической молекулы с несколькими валентностями может не привести к получению клинически подходящего терапевтического средства, поскольку необходимо также учитывать профиль потенциального риска в плане значительных иммунологических побочных эффектов, таких как синдром высвобождения цитокинов (CRS). Таким образом, несмотря на достигнутый до настоящего времени доклинический и клинический успех иммунотерапевтических средств на основе антител, сохраняются заметные ограничения, включая различающиеся ответы между индивидуумами и типами рака. Не все пациенты будут отвечать на терапию при доступных безопасных дозах, поскольку ограничивающая дозу токсичность может быть ограничивающим фактором эффективности иммунотерапевтических средств на основе антител. Следовательно, существует необходимость в снижении ограничивающей дозу токсичности иммунотерапевтических средств на основе антител, чтобы сделать такую терапию доступной для большего числа пациентов, страдающих рядом различных пролиферативных заболеваний.

[9] В то время как в уровне техники известны различные мультиспецифические антитела или фрагменты антител, некоторые из которых направлены на Т-клетки, до сих пор не были предложены нацеливающиеся на несколько мишеней биспецифические молекулы, которые одновременно удовлетворяют потребность в преодолении ограничивающей дозу токсичности перенаправляющих Т-клетки иммунотерапевтических средств путем увеличения терапевтического окна и являются стабильной и готовой к применению терапевтической системой.

Сущность изобретения

[10] Ввиду различных неудовлетворенных потребностей, описанных выше, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении молекулы, которая содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь, при этом молекула предпочтительно является антигенсвязывающей молекулой. Молекула по настоящему изобретению дополнительно предпочтительно является биспецифической, такой как привлекающая Т-клетки

молекула-активатор. Кроме того, молекула по настоящему изобретению предпочтительно является нацеливающейся на несколько мишеней, например, она обычно способна иммуноспецифично связываться с по меньшей мере двумя антигенами на клетке-мишени, которые обычно ассоциированы с одним или несколькими заболеваниями. Дополнительно предпочтительно, чтобы молекула по настоящему изобретению, как правило, была способна иммуноспецифично связываться с двумя антигенами на эффекторной клетке в одно и то же время, предпочтительно для применения в лечении указанного одного или нескольких заболеваний. Соответственно, настоящее изобретение предусматривает предпочтительно нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, содержащую по меньшей мере один полипептид, где молекула характеризуется тем, что содержит по меньшей мере пять отличающихся структурных элементов, т. е. (i.) первый домен, связывающийся с поверхностным антигеном клетки-мишени (например, первым опухолеассоциированным антигеном TAA), (ii.) второй домен, связывающийся с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека (и предпочтительно отличного от человека примата, например, представителя рода Macaca), при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен вместе образуют первую биспецифическую структурную единицу, (iii.) спейсер, который соединяет первую биспецифическую структурную единицу и вторую биспецифическую структурную единицу, но также в достаточной степени обеспечивает их разнесение, содержащий (iv.) третий домен, связывающийся с тем же или предпочтительно другим поверхностным антигеном клетки-мишени (например, вторым TAA), и (v.) четвертый домен, связывающийся с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека (и предпочтительно отличного от человека примата, например, представителя рода Macaca). Предпочтительно, домены состоят из доменов VH и VL в ориентации от аминоконца к карбоксильному концу соответственно, где гибкий, но короткий пептидный линкер связывает VL первого домена с VH второго домена и VL третьего домена с VH четвертого домена соответственно. Неожиданным является то, что нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая антигенсвязывающая молекула, описываемая в данном документе, обычно способна обеспечивать Т-клеткам возможность различать уничтожение клеток, экспрессирующих только одну или обе мишени, обычно ассоциированные с конкретным заболеванием, что тем самым обеспечивает раскрытие терапевтического окна и снижение риска форм внецелевой токсичности и побочных эффектов. Более того, настоящее изобретение предусматривает полинуклеотид, кодирующий нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, вектор, содержащий этот полинуклеотид, и клетки-хозяева, экспрессирующие конструкцию, и фармацевтическую композицию, содержащую вышеуказанное.

В первом аспекте в контексте настоящего изобретения предусматривается обеспечение молекулы, содержащей по меньшей мере одну полипептидную цепь, где молекула содержит

(i.) первый связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

(iii.) третий связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), и

(iv.) четвертый связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен образуют первую биспецифическую структурную единицу, а третий и четвертый связывающие домены образуют вторую биспецифическую структурную единицу, и

при этом молекула содержит спейсерную структурную единицу, характеризующуюся молекулярной массой, составляющей по меньшей мере приблизительно 5 кДа, и/или характеризующуюся длиной, составляющей более чем 50 аминокислот, при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц на расстояние, составляющее по меньшей мере приблизительно 50 Å, при этом указанное расстояние понимается как расстояние между центрами масс первой и второй биспецифических структурных единиц, и эта спейсерная структурная единица расположена между первой и второй биспецифическими структурными единицами.

[11] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение молекулы, которая представляет собой антигенсвязывающую молекулу, предпочтительно биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, более предпочтительно нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу.

[12] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, в которой расположение доменов в порядке от аминоконца к карбоксильному концу выбрано из группы, состоящей из

первого и второго доменов, спейсера, третьего и четвертого доменов,

первого и второго доменов, спейсера, четвертого и третьего доменов,

второго и первого доменов, спейсера, третьего и четвертого доменов и

второго и первого доменов, спейсера, четвертого и третьего доменов.

[13] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где указанная спейсерная структурная единица характеризуется молекулярной массой по меньшей мере

10 кДа, более предпочтительно по меньшей мере 15 кДа, 20 кДа или даже 50 кДа, и/или где указанная спейсерная структурная единица содержит аминокислотную последовательность, которая содержит более чем 50 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 100 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере 250 аминокислот и еще более предпочтительно по меньшей мере 500 аминокислот.

[14] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где указанная спейсерная структурная единица представляет собой жесткую молекулу, которая предпочтительно сворачивается во вторичную структуру, предпочтительно спиральную структуру, и/или третичную структуру, предпочтительно структуру в виде белкового домена, наиболее предпочтительно глобулярный белок и/или его части и/или комбинации глобулярных белков и/или их частей.

[15] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где спейсерная структурная единица представляет собой глобулярный белок, при этом расстояние между С-альфа атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на С-конце предусматривает их разнесение на по меньшей мере 20 Å, предпочтительно по меньшей мере 30 Å, более предпочтительно по меньшей мере 50 Å, для обеспечения эффективного разнесения первой и второй биспецифических структурных единиц предпочтительно на по меньшей мере 50 Å.

[16] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где указанная спейсерная структурная единица, которая обеспечивает эффективное разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц, выбрана из группы, состоящей из убиквитина, бета-2-микроглобулина, домена SAND, зеленого флуоресцентного белка (GFP), домена VHH антитела ламы, домена PSI из Met-рецептора, фибронектинового домена III типа из тенасцина, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкина-4, эктодомена CD137L, интерлейкина-2, связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека, Tim-3 (AS 24-130), MiniSOG, домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1), человеческого сывороточного альбумина (HSA) или производного любой из вышеперечисленных спейсерных структурных единиц, мультимера жесткого линкера и Fc-домена или его димера или тримера, при этом каждый Fc-домен содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирный участок, домены CH2 и CH3, шарнирный участок и дополнительные домены CH2 и CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера, или где два полипептидных мономера соединены вместе посредством нековалентных взаимодействий CH3-CDH3 и/или ковалентных дисульфидных связей с образованием гетеродимера.

[17] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также

предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где указанная спейсерная структурная единица представляет собой по меньшей мере один Fc-домен, предпочтительно один домен или два или три ковалентно связанных домена, которые содержат или каждый из которых содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу

шарнирный_участок-CH2-CH3-линкер-шарнирный_участок-CH2-CH3.

[18] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где каждый из указанных полипептидных мономеров в спейсерной структурной единице характеризуется аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17-24, при этом предпочтительно каждый из указанных полипептидных мономеров характеризуется аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 17-24.

[19] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где домен CH2 в спейсере содержит внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик.

[20] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где молекула представляет собой одну полипептидную цепь.

[21] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где спейсерная структурная единица содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 13, и 15-16, и 25-34, убиквитина (SEQ ID NO: 1081), бета-2-микроглобулина (SEQ ID NO: 1083), домена SAND (SEQ ID NO: 1084), зеленого флуоресцентного белка (GFP) (SEQ ID NO: 1085), домена VHH антитела ламы (SEQ ID NO: 1086), домена PSI из Met-рецептора (SEQ ID NO: 1087), фибронектинового домена III типа из тенасцина (SEQ ID NO: 1088), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (SEQ ID NO: 1089), интерлейкина-4 (SEQ ID NO: 1090), эктодомена CD137L (SEQ ID NO: 1091), интерлейкина-2 (SEQ ID NO: 1092), связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека (SEQ ID NO: 1093), Tim-3 (AS 24-130) (SEQ ID NO: 1094), MiniSOG (SEQ ID NO: 1095), домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1) (SEQ ID NO: 16), человеческого сывороточного альбумина (has, SEQ ID NO: 15) или аминокислоты с по меньшей мере 90%, предпочтительно 95% или даже 98% идентичностью последовательности с ними, предпочтительно scFc (SEQ ID NO: 25).

[22] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где молекула содержит две полипептидные цепи.

[23] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также

предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, содержащей две полипептидные цепи, где

первая полипептидная цепь содержит первый домен, второй домен и первый полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, и

при этом вторая полипептидная цепь содержит третий домен, четвертый домен и второй полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3,

при этом два полипептидных мономера образуют гетеродимер при спаривании доменов CH2 и CH3 двух пептидных мономеров соответственно, при этом домен CH2 первого пептидного мономера связан с первым или вторым доменом первой биспецифической структурной единицы в С-концевом положении указанной структурной единицы, и при этом домен CH3 второго пептидного мономера связан с третьим или четвертым доменом второй биспецифической структурной единицы в N-концевом положении указанной структурной единицы, т. е. N-конец второй полипептидной цепи находится при домене CH2 второго полипептидного мономера, а С-конец находится при третьем или четвертом домене,

при этом предпочтительно первый и второй полипептидные мономеры образуют гетеродимер, тем самым соединяя первую и вторую полипептидные цепи.

[24] В пределах указанного аспекта также предусматривается, что первый пептидный мономер первой пептидной цепи представлен SEQ ID NO 35, а второй пептидный мономер второй пептидной цепи представлен SEQ ID NO 36, при этом два пептидных мономера предпочтительно образуют гетеродимер.

[25] В пределах указанного аспекта также предусматривается, что антигенсвязывающая молекула характеризуется тем, что

(i) первый и третий домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена, и второй и четвертый домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена;

(ii) первый и третий домены предусматривают один полученный из антитела вариабельный домен, и второй и четвертый домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена;

(iii) первый и третий домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена, и второй и четвертый домены предусматривают один полученный из антитела вариабельный домен; или

(iv) первый домен предусматривает один полученный из антитела вариабельный домен, и третий домен предусматривает один полученный из антитела вариабельный домен.

[26] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, содержащей две полипептидные цепи, где

первая полипептидная цепь содержит VH первого домена, VH второго домена, первый полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, VH третьего домена и VH четвертого домена; и

вторая полипептидная цепь содержит VL первого домена, VL второго домена, первый полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, VL третьего домена и VL четвертого домена,

при этом предпочтительно первый и второй полипептидные мономеры образуют гетеродимер, тем самым соединяя первую и вторую полипептидные цепи.

[27] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где каждый из первого, второго, третьего и четвертого связывающих доменов содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу домен VH и домен VL, при этом VH и VL в пределах каждого домена соединены пептидным линкером, предпочтительно гибким линкером, который содержит серин, глутамин и/или глицин в качестве аминокислотных структурных элементов, предпочтительно только серин (Ser, S) или глутамин (Gln, Q) и глицин (Gly, G), более предпочтительно (G4S)n или (G4Q)n, еще более предпочтительно SEQ ID NO: 1 или 3.

[28] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение пептидного линкера, где пептидный линкер содержит S(G4X)n и (G4X)n или состоит из них, при этом 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 при этом n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно при этом X представляет собой Q, при этом предпочтительно пептидный линкер представляет собой (G4X)n, n равняется 3, и X представляет собой Q.

[29] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где пептидный линкер между первым связывающим доменом и вторым связывающим доменом и третьим связывающим доменом и четвертым связывающим доменом предпочтительно представляет собой гибкий линкер, который содержит серин, глутамин и/или глицин или глутаминовую кислоту, аланин и лизин в качестве аминокислотных структурных элементов, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-4, 6-12 и 1125.

[30] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где пептидный линкер между первым связывающим доменом или вторым связывающим доменом и спейсером и/или третьим связывающим доменом и четвертым связывающим доменом и спейсером соответственно предпочтительно представлен коротким линкером, богатым малыми и/или гидрофильными аминокислотами, предпочтительно глицином, и предпочтительно представлен SEQ ID NO: 5.

[31] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также

предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где любой из первого поверхностного антигена клетки-мишени и второго поверхностного антигена клетки-мишени выбран из группы, состоящей из CS1, BCMA, CDH3, FLT3, CD123, CD20, CD22, EpCAM, MSLN и CLL1.

[32] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени не являются идентичными.

[33] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени не являются идентичными.

[34] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первые связывающие домены способны связываться с первым поверхностным антигеном клетки-мишени и третий связывающий домен способен связываться со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени одновременно, предпочтительно при этом первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени находятся на одной и той же клетке-мишени.

[35] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы по пункту 1, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени соответственно выбраны из группы, состоящей из CS1 и BCMA, BCMA и CS1, FLT3 и CD123, CD123 и FLT3, CD20 и CD22, CD22 и CD20, EpCAM и MSLN, MSLN и EpCAM, MSLN и CDH3, CDH3 и MSLN, FLT3 и CLL1 и CLL1 и FLT3.

[36] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы по пункту 1, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и/или второй поверхностный антиген клетки-мишени представляют собой MSLN человека (выбранный из SEQ ID NO: 1181, 1182 и 1183), и при этом первый и/или третий связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению связываются с эпитопным кластером MSLN человека, представляющим собой E1 (SEQ ID NO: 1175, положение, соответствующее а.к. 296-346, согласно Kabat), как определено посредством анализа мышиной химерной последовательности, описанного в данном документе, но предпочтительно не с эпитопным кластером MSLN человека, представляющим собой E2 (SEQ ID NO: 1176, положение, соответствующее а.к. 247-384, согласно Kabat), E3 (SEQ ID NO: 1177, положение, соответствующее а.к. 385-453, согласно Kabat), E4 (SEQ ID NO: 1178, положение, соответствующее а.к. 454-501, согласно Kabat) и/или E5 (SEQ ID NO: 1179, положение, соответствующее а.к. 502-545, согласно Kabat).

[37] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также

предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы по пункту 1, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и/или второй поверхностный антиген клетки-мишени представляют собой CDH3 человека (SEQ ID NO: 1170), и при этом первый и/или третий связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по п. 1 связываются с эпитопным кластером CDH3 человека, представляющим собой D2B (SEQ ID NO: 1171, положение, соответствующее а.к. 253-290, согласно Kabat), D2C (SEQ ID NO: 1172, положение, соответствующее а.к. 291-327, согласно Kabat), D3A (SEQ ID NO: 1173, положение, соответствующее а.к. 328-363, согласно Kabat) и D4B (SEQ ID NO: 1174, положение, соответствующее а.к. 476-511, согласно Kabat), предпочтительно D4B (SEQ ID NO: 1174, положение, соответствующее а.к. 476-511, согласно Kabat), как определено посредством анализа мышиной химерной последовательности, описанного в данном документе.

[38] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где как второй, так и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют (i.) аффинность, которая ниже, чем аффинность, характеризующаяся значением KD, составляющим приблизительно 1,2×10-8 M, измеренным посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR), или (ii.) аффинность, характеризующуюся значением KD, составляющим приблизительно 1,2×10-8 M, измеренным посредством SPR.

[39] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют аффинность, характеризующуюся значением KD от приблизительно 1,0×10-7 до 5,0×10-6 M, измеренным посредством SPR, предпочтительно от приблизительно 1,0 до 3,0×10-6 M, более предпочтительно приблизительно 2,5×10-6 M, измеренным посредством SPR.

[40] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют аффинность, характеризующуюся значением KD от приблизительно 1,0×10-7 до 5,0×10-6 M, измеренным посредством SPR, предпочтительно от приблизительно 1,0 до 3,0×10-6 M, более предпочтительно приблизительно 2,5×10-6 M, измеренным посредством SPR.

[41] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где каждый из второго и четвертого связывающих доменов (связывающих CD3 доменов) отдельно характеризуется активностью, которая в по меньшей мере приблизительно 10 раз, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 50 раз или более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 100 раз ниже активности одного связывающего CD3 домена, содержащего VH в соответствии с SEQ ID NO 43 и VL в соответствии с SEQ ID NO 44 (т. е. в контексте нацеливания на одну мишень в отличие от контекста нацеливания на две мишени).

[42] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый домены представляют собой связывающие эффектор домены, связывающиеся с цепью CD3ε, которые содержат участок VH, связанный с участком VL, или состоят из них, при этом

i) участок VH содержит

последовательность CDR-H1 X1YAX2N, при этом X1 представляет собой K, V, S, G, R, T или I; и X2 представляет собой M или I;

последовательность CDR-H2 RIRSKYNNYATYYADX1VKX2, при этом X1 представляет собой S или Q; и X2 представляет собой D, G, K, S или E; и

последовательность CDR-H3 HX1NFGNSYX2SX3X4AY, при этом X1 представляет собой G, R или A; X2 представляет собой I, L, V или T; X3 представляет собой Y, W или F; и X4 представляет собой W, F или Y; и

ii) при этом участок VL содержит

последовательность CDR-L1 X1SSTGAVTX2X3X4YX5N, при этом X1 представляет собой G, R или A; X2 представляет собой S или T; X3 представляет собой G или S; X4 представляет собой N или Y; и X5 представляет собой P или A;

последовательность CDR-L2 X1TX2X3X4X5X6; при этом X1 представляет собой G или A; X2 представляет собой K, D или N; X3 представляет собой F, M или K; X4 представляет собой L или R; X5 представляет собой A, P или V; и X6 представляет собой P или S; и

последовательность CDR-L3 X1LWYSNX2WV, при этом X1 представляет собой V, A или T; и X2 представляет собой R или L; и

iii) при этом одна или несколько последовательностей CDR участка VH согласно i) и/или участка VL согласно ii) содержат одну аминокислотную замену или их комбинацию, выбранную из X24V и X24F в CDR-H1;

D15 и X116A в CDR-H2;

H1, X12E, F4 и N6 в CDR-H3 и

X11L и W3 в CDR-L3.

[43] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO 37-39, 45-47, 53-55, 61-63, 69-71, 436-438, 1126-1128, 1136-1138, 1142-1144 и 1148-1150, и участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из SEQ ID NO 40-42, 48-50, 56-58, 64-66, 72-74, 439-441, 1129-1131, 1139-1141, 1145-1147 и 1151-1153, предпочтительно 61-63 и 64-66.

[44] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75, 442 и 1132, предпочтительно 67.

[45] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VL, выбранный из SEQ ID NO 44, 52, 60, 68, 76, 443 и 1133, предпочтительно 68.

[46] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75, 442 и 1132, предпочтительно 67, и участок VL, выбранный из SEQ ID NO 44, 52, 60, 68, 76, 443 и 1133, предпочтительно 68, при этом, если участок VH представлен 1132, а участок VL представлен 1133, второй и/или четвертый связывающие домены, представленные в виде домена scFab, дополнительно предусматривают домен CH1 под SEQ ID NO: 1134 и домен CLK под SEQ ID NO: 1135, и при этом участки VH и VL связаны друг с другом посредством линкера, предпочтительно выбранного из SEQ ID NO 1, 3 и 1125.

[47] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1154 в качестве CDR-H1, при этом X1 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) представляет собой S или N, X2 представляет собой Y или S, X3 представляет собой P или W, X4 представляет собой I или M, и X5 представляет собой Y, N или H; SEQ ID NO: 1155 в качестве CDR-H2, при этом X1 представляет собой K, V, N или R; X2 представляет собой A, D, R, Y, S, W или H; X3 представляет собой Y, S, P, G или T; X4 представляет собой S, G или K; X5 представляет собой A, V, D, K, G или T; X6 представляет собой A, V, D, K, S, G или H; X7 представляет собой Y, G или E; X8 представляет собой K, I или N; X9 представляет собой A, S или N; X10 представляет собой S, Q или G; X11 представляет собой S или K; X12 представляет собой F или V; и X13 представляет собой K или Q; и SEQ ID NO: 1156 в качестве CDR-H3, при этом X1 представляет собой F или Q; X2 представляет собой R, K, S или W; X3 представляет собой G или D; X4 представляет собой Y, P или R; X5 представляет собой R, S, G, N или T; X6 представляет собой Y, A или H; X7 представляет собой F, L или M; X8 представляет собой A или V; и X9 представляет собой Y или V; и при этом первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VL, содержащий SEQ ID NO: 1158 в качестве CDR-L1, при этом X1 представляет собой K или R, X2 представляет собой A или S; X3 представляет собой Q, D, S, G или E; X4 представляет собой S, D или N; X5 представляет собой V, L или I; X6 представляет собой K, Y, S или H; X7 представляет собой S или N; X8 представляет собой F, L или M; и X9 представляет собой A, N или H; SEQ ID NO: 1159 в качестве CDR-L2, при этом X1 представляет собой Y, G, W или N; X2 представляет собой T или A; X3 представляет собой S или K; X4 представляет собой T, N

или R; X5 представляет собой L или R; X6 представляет собой E, A, V или H; и X7 представляет собой S или E; и SEQ ID NO: 1160 в качестве CDR-L3, при этом X1 представляет собой Q или V; X2 представляет собой Q, N или H; X3 представляет собой F, L, Y, W, N или H; X4 представляет собой A, D, Y, S или N; X5 представляет собой Q, R, S, G, W или M; X6 представляет собой T, Y или F; и X7 представляет собой F, Y или L.

[48] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1162 в качестве CDR-H1, при этом X1 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) представляет собой S, G или D; X2 представляет собой Y, A, G или F; X3 представляет собой I, W или M; и X4 представляет собой V, S, G, T или H; SEQ ID NO: 1163 в качестве CDR-H2, при этом X1 представляет собой A, S, N, W, Y или V; X2 представляет собой Y, S или N; X3 представляет собой Y, G, P или S; X4 представляет собой D, H, S или N; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой E, G или S; X7 представляет собой G, S, N, F, T или Q; X8 представляет собой S, W, K, D, I или T; X9 представляет собой Y или N; X10 представляет собой A или N; X11 представляет собой A, P, N, D, E, I или Q; X12 представляет собой D, A, S или K; X13 представляет собой V, L или F; X14 представляет собой K или Q; и X15 представляет собой G или S; и SEQ ID NO: 1164 в качестве CDR-H3, при этом X1 представляет собой D, E или V; X2 представляет собой R, G или E; X3 представляет собой Y, A или N; X4 представляет собой S, Y, V или H; X5 представляет собой A, P, F, Y или H; X6 представляет собой R или S; X7 представляет собой E или G; X8 представляет собой Y или L; X9 представляет собой R, Y или L; X10 представляет собой Y или G; X11 представляет собой D или Y; X12 представляет собой R, Y или F; X13 представляет собой M, S, F, D или Y; X14 представляет собой A, G, S или T; X15 представляет собой L, M или F; и X16 представляет собой Y, I или V; и при этом первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VL, содержащий SEQ ID NO: 1166 в качестве CDR-L1, при этом X1 представляет собой A или S; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой E или Q; X4 представляет собой G, S или K; X5 представляет собой I, L, V или F; X6 представляет собой R, G или S; X7 представляет собой D, S, N или T; X8 представляет собой A, S, K или T; X9 представляет собой Y или W; X10 представляет собой V или L; и X11 представляет собой Y или A; SEQ ID NO 1167 в качестве CDR-L2, при этом X1 представляет собой A, G или Q; X2 представляет собой A или S; X3 представляет собой S или T; X4 представляет собой G, S, K, I или T; X5 представляет собой R или L; X6 представляет собой A, P или Q; и X7 представляет собой S или T; и SEQ ID NO 1168 в качестве CDR-L3, при этом X1 представляет собой A или Q; X2 представляет собой Y, S, A или T; X3 представляет собой G, E, Y, H или Q; X4 представляет собой A или S; X5 представляет собой S, T или F; X6 представляет собой -, P или T; X7 представляет собой R, A, L или F; и X8 представляет

собой V или T.

[49] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VH под SEQ ID NO: 1157, при этом (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) X1 представляет собой Q или E; X2 представляет собой V, L; X3 представляет собой Q, E; X4 представляет собой A или G; X5 представляет собой G или E; X6 представляет собой V или L; X7 представляет собой K или V; X8 представляет собой K или Q, X9 представляет собой A или G, X10 представляет собой V или L, X11 представляет собой K или R, X12 представляет собой V или L, X13 представляет собой A или K, X14 представляет собой Y или F, X15 представляет собой T или S, X16 представляет собой T или S, X17 представляет собой S или N, X18 представляет собой Y или S, X19 представляет собой P или W, X20 представляет собой I или M, X21 представляет собой Y, N или H, X22 представляет собой T или A, X23 представляет собой Q или K, X24 представляет собой V или M, X25 представляет собой S или G, X26 представляет собой K, V, N или R, X27 представляет собой A, D, R, Y, S, W или H, X28 представляет собой Y, S, P, Gr или T, X29 представляет собой S, K или G, X30 представляет собой A, V, D, K или T, X31 представляет собой A, -, D, K, S, G или H, X32 представляет собой Y, G или E, X33 представляет собой K, I или N, X34 представляет собой A, S или N, X35 представляет собой S, Q или G, X36 представляет собой S или K, X37 представляет собой F или V, X38 представляет собой Q или K, X39 представляет собой F или V, X40 представляет собой I или M, X41 представляет собой T или S, X42 представляет собой V, I или R, X43 представляет собой T, K или N, X44 представляет собой T, A, S или K, X45 представляет собой S или N, X46 представляет собой A, V или L, X47 представляет собой L или M, X48 представляет собой Q или E, X49 представляет собой L или M, X50 представляет собой S или N, X51 представляет собой S или R, X52 представляет собой T или R, X53 представляет собой A или S, X54 представляет собой G, D или E, X55 представляет собой T или S, X56 представляет собой T, K или R, X57 представляет собой S, Q, W или R, X58 представляет собой -, D или G, X59 представляет собой Y, P или R, X60 представляет собой F, S, G, N или T, X61 представляет собой Y, A или H, X62 представляет собой A, - или V, X63 представляет собой F или M, X64 представляет собой Y или V; X65 представляет собой T, L или M; и участок VL под SEQ ID NO 1161, при этом X1 представляет собой D или E; X2 представляет собой Q или V; X3 представляет собой L, M; X4 представляет собой A, S или D; X5 представляет собой F, S или T; X6 представляет собой A, S; X7 представляет собой A, V; X8 представляет собой P, V, L; X9 представляет собой D, E; X10 представляет собой A, V; X11 представляет собой I, L; X12 представляет собой T, S, N; X13 представляет собой K, R; X14 представляет собой A, S; X15 представляет собой Q, D, S, G или E; X16 представляет собой S, D, N; X17 представляет собой V, I или L; X18 представляет собой -, K, Y, S или H; X19 представляет

собой S, N; X20 представляет собой F, L, M; X21 представляет собой A, N, H; X22 представляет собой K, Q; X23 представляет собой A, P, V; X24 представляет собой K, R; X25 представляет собой I, V; X26 представляет собой Y, G, W, N; X27 представляет собой T, A; X28 представляет собой S, K; X29 представляет собой T, N, R; X30 представляет собой L, R; X31 представляет собой E, A, V, H; X32 представляет собой S, E; X33 представляет собой A, S, V, D; X34 представляет собой D, E; X35 представляет собой T, K; X36 представляет собой S, R; X37 представляет собой A, S, P; X38 представляет собой F, V; X39 представляет собой A, G; X40 представляет собой T, V; X41 представляет собой Q, V; X42 представляет собой Q, N, H; X43 представляет собой F, L, Y, W, N, H; X44 представляет собой A, D, Y, S, N; X45 представляет собой Q, R, S, G, W, M; X46 представляет собой F, Y, T; X47 представляет собой F, Y, L; X48 представляет собой V, L; и X49 представляет собой D или E (при этом предусматривается, что все а.к. для каждого положения предпочтительно представлены альтернативным вариантом, предусматриваемым “или”, даже если это не указано явным образом).

[50] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VH под SEQ ID NO: 1165, при этом (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) X1 представляет собой E, Q; X2 представляет собой V, L, Q, X3 представляет собой E, Q; X4 представляет собой A, G, P; X5 представляет собой E, G; X6 представляет собой V, L; X7 представляет собой V, K; X8 представляет собой K, Q; X9 представляет собой G, S; X10 представляет собой E, A, G, R; X11 представляет собой S, T; X12 представляет собой V, L; X13 представляет собой R, S, K; X14 представляет собой V, L; X15 представляет собой S, T; X16 представляет собой A, K, T; X17 представляет собой A, V; X18 представляет собой Y, I, F; X19 представляет собой S, T; X20 представляет собой S, F; X21 представляет собой S, T; X22 представляет собой D, G, S; X23 представляет собой Y, G, A, F; X24 представляет собой I, W, M; X25 представляет собой G, S, V, T, H; X26 представляет собой I, V; X27 представляет собой A, P; X28 представляет собой M, K, Q; X29 представляет собой G, C; X30 представляет собой I, M, V, L; X31 представляет собой A, G, S; X32 представляет собой A, S, N, W, Y, V; X33 представляет собой Y, S, N; X34 представляет собой Y, G, P, S; X35 представляет собой D, H, S, N; X36 представляет собой G, S; X37 представляет собой E, G, S; X38 представляет собой G, S, N, F, T, Q; X39 представляет собой S, K, W, D, I, -, T; X40 представляет собой Y, N; X41 представляет собой A, N; X42 представляет собой A, P, N, E, D, I, Q; X43 представляет собой D, A, S, K; X44 представляет собой V, L, F; X45 представляет собой K, Q; X46 представляет собой G, S; X47 представляет собой V, F; X48 представляет собой I, M; X49 представляет собой S, T; X50 представляет собой R, V; X51 представляет собой N, T; X52 представляет собой A, S; X53 представляет собой I, K; X54 представляет собой S, N; X55 представляет собой S, T, Q; X56 представляет собой A, L, F; X57 представляет

собой Y, S, F; X58 представляет собой L, M; X59 представляет собой E, K, Q; X60 представляет собой M, L; X61 представляет собой S, N; X62 представляет собой R, S; X63 представляет собой V, L; X64 представляет собой R, T; X65 представляет собой A, S; X66 представляет собой D, A, E; X67 представляет собой R, K; X68 представляет собой D, E, V, L; X69 представляет собой E, R, G, P; X70 представляет собой R, A, N, Y; X71 представляет собой G, S, Y, V, H; X72 представляет собой A, P, F, D, Y; X73 представляет собой R, G; X74 представляет собой M, R, S, D; X75 представляет собой E, G; X76 представляет собой Y, L; X77 представляет собой Y, F; X78 представляет собой Y, S, F; X79 представляет собой A, G, S, T, H; X80 представляет собой L, M, F; X81 представляет собой Y, I, V; и X82 представляет собой L, M, T; и участок VL под SEQ ID NO 1169 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей), при этом X1 представляет собой E, S, D; X2 представляет собой Y, I, L; X3 представляет собой E, -, V, T; X4 представляет собой V, L, M; X5 представляет собой P, S; X6 представляет собой G, S; X7 представляет собой S, T; X8 представляет собой V, L; X9 представляет собой A, V, L; X10 представляет собой P, V; X11 представляет собой E, Q, D; X12 представляет собой R, T; X13 представляет собой A, V; X14 представляет собой S, T; X15 представляет собой I, L; X16 представляет собой S, T; X17 представляет собой A, S; X18 представляет собой G, S; X19 представляет собой E, Q; X20 представляет собой G, S, K; X21 представляет собой I, V, L, F; X22 представляет собой R, G, S; X23 представляет собой D, S, -; X24 представляет собой A, S, N, K, T; X25 представляет собой Y, W, M; X26 представляет собой V, L; X27 представляет собой Y, A; X28 представляет собой K, Q; X29 представляет собой A, S, V; X30 представляет собой R, V, K; X31 представляет собой V, L; X32 представляет собой A, G, Q; X33 представляет собой A, S; X34 представляет собой S, T; X35 представляет собой G, S, K, I, T; X36 представляет собой R, L; X37 представляет собой A, P, Q; X38 представляет собой S, T; X39 представляет собой I, V; X40 представляет собой E, S, D; X41 представляет собой G, N; X42 представляет собой N, T; X43 представляет собой D, T; X44 представляет собой A, F; X45 представляет собой R, G, S; X46 представляет собой L, T; X47 представляет собой E, Q; X48 представляет собой A, P; X49 представляет собой E, M; X50 представляет собой E, F; X51 представляет собой D, V, T; X52 представляет собой A, Q; X53 представляет собой Y, S, A, T; X54 представляет собой G, E, Y, H, Q; X55 представляет собой A, S; X56 представляет собой S, T, F; X57 представляет собой P, T; X58 представляет собой R, A, L, F; X59 представляет собой V, T; X60 представляет собой P, C; X61 представляет собой V, L; X62 представляет собой E, T; X63 представляет собой I, V; и X64 представляет собой L, K (при этом предусматривается, что все а.к. для каждого положения предпочтительно представлены альтернативным вариантом, предусматриваемым “или”, даже если это не указано явным образом).

[51] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий

связывающие (мишень) домены содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO: 77-79, 86-88, 95-97, 103-105, 111-113, 119-121, 127-129, 135-137, 143-145, 151-153, 159-161, 168-170, 177-179, 185-187, 194-196, 203-205, 212-214, 221-223, 230-232, 238-240, 334-336, 356-358, 365-367, 376-378, 385-387, и 194, 432 и 196, или любую комбинацию CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 50, предпочтительно 86-88, и 194, 432 и 196.

[52] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из SEQ ID NO: 80-82, 89-91, 98-100, 106-108, 114-116, 122-124, 130-132, 138-140, 146-148, 154-156, 162-164, 171-173, 180-182, 188-190, 197-199, 206-208, 215-217, 224-226, 233-235, 241-243, 337-339, 359-361, 368-370, 379-381, 388-390, предпочтительно 89-91 и 197-199.

[53] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO: 83, 92, 101, 109, 117, 125, 133, 141, 149, 157, 165, 174, 183, 191, 200, 209, 218, 227, 236, 244, 340, 362, 371, 382, 391 и 433, предпочтительно 433 и 92 и для первого и третьего связывающих доменов соответственно.

[54] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL, выбранный из SEQ ID NO: 84, 93, 102, 110, 118, 126, 134, 142, 150, 158, 166, 175, 184, 192, 201, 210, 219, 228, 237, 245, 341, 363, 372, 383, 392, предпочтительно 200 и 93 для первого и третьего связывающих доменов соответственно.

[55] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL с повышенной стабильностью, обеспечиваемой посредством замены одной аминокислоты (E на I), выбранный из SEQ ID NO: 85, 94, 193, 202, 211, 220, 229, 364, 384, 393, предпочтительно 94 и 202.

[56] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы, характеризующейся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 246-323 или 330-332, 351-355, 373-375, 394-410 и 434, предпочтительно 434.

[57] Во втором аспекте в контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается обеспечение полинуклеотида, кодирующего антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, предпочтительно выбранного из SEQ ID NO: 1070-1072 и 1074.

[58] В третьем аспекте в контексте настоящего изобретения также

предусматривается обеспечение вектора, содержащего полинуклеотид по настоящему изобретению.

[59] В четвертом аспекте в контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается обеспечение клетки-хозяина, трансформированной или трансфицированной полинуклеотидом или вектором по настоящему изобретению.

[60] В пятом аспекте в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение способа получения антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих экспрессию антигенсвязывающей молекулы, и извлечение полученной антигенсвязывающей молекулы из культуры.

[61] В шестом аспекте в контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается обеспечение фармацевтической композиции, содержащей антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению или полученную согласно способу по настоящему изобретению.

[62] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается, что фармацевтическая композиция является стабильной в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C.

[63] В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается обеспечение антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению или полученной согласно способу по настоящему изобретению для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности проявлений заболевания, выбранного из пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунологического нарушения.

[64] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается, что заболевание предпочтительно представляет сбой острый миелоидный лейкоз (AML), неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы и колоректальный рак (CRC)]. В седьмом аспекте в контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается обеспечение способа лечения или уменьшения интенсивности проявлений пролиферативного заболевания, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту молекулы, содержащей по меньшей мере одну полипептидную цепь, где молекула содержит

(i.) первый связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и предпочтительно представителя рода Macaca,

(iii.) третий связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп,

который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), и

(iv.) четвертый связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и предпочтительно представителя рода Macaca,

при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен образуют первую биспецифическую структурную единицу, а третий и четвертый связывающие домены образуют вторую биспецифическую структурную единицу, и

при этом молекула содержит спейсерную структурную единицу, характеризующуюся молекулярной массой, составляющей по меньшей мере приблизительно более приблизительно 5 кДа, и/или характеризующуюся длиной, составляющей более чем 50 аминокислот, при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц на по меньшей мере приблизительно 50 Å (расстояние между центрами масс первой и второй биспецифических структурных единиц), и эта спейсерная структурная единица расположена между первой и второй биспецифическими структурными единицами.

[65] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение способа воздействия на ассоциированную с заболеванием мишень, в значительной степени коэкспрессируемую в находящейся в патофизиологическом состоянии и одной или нескольких находящихся в физиологическом состоянии тканях, путем обеспечения нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы описываемого в данном документе формата, при этом молекула воздействует на (i.) мишень, экспрессируемую как в ассоциированной с заболеванием, так и в находящейся в физиологическом состоянии ткани, и (ii.) дополнительную мишень, которая ассоциирована с заболеванием, но не экспрессируется в находящейся в физиологическом состоянии ткани в соответствии с (i.), при этом способ предпочтительно позволяет избежать образования внутрибрюшных спаек и/или фиброза, если такой мишенью является MSLN.

[66] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается, что заболевание предпочтительно представляет собой опухолевое заболевание, рак или иммунологическое нарушение, при этом предусматривается стадия введения нуждающемуся в этом субъекту антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению или полученной согласно способу по настоящему изобретению, при этом заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы и/или колоректальный рак.

[67] В пределах указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предусматривается, что TAA1 и TAA2 предпочтительно выбраны из EpCAM и MSLN, MSLN и EpCAM, MSLN и CDH3, CDH3 и MSLN, FLT3 и CLL1 и CLL1 и FLT3.

[68] В восьмом аспекте в контексте настоящего изобретения также

предусматривается обеспечение набора, содержащего антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению или полученную согласно способу по настоящему изобретению, полинуклеотид по настоящему изобретению, вектор по настоящему изобретению и/или клетку-хозяина по настоящему изобретению.

[69] В девятом аспекте в контексте настоящего изобретения также предусматривается обеспечение молекулы, содержащей по меньшей мере одну полипептидную цепь, где молекула содержит от N-конца до С-конца

(i.) первый связывающий домен, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2),

(iii.) спейсерную структурную единицу,

(iv.) третий связывающий домен, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca, и

(v.) четвертый связывающий домен, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение второго и третьего связывающих доменов на более чем приблизительно 50 Å.

Описание графических материалов

[70] **Фигура 1**. Обзор нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических антигенсвязывающих молекул, раскрытых в настоящем документе. Расположение доменов в каждой молекуле является следующим: A: связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен; B: связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий CD3 домен x связывающий мишень домен; C: связывающий мишень домен x связывающий мишень домен x спейсер x связывающий CD3 домен x связывающий CD3 домен; D: связывающий мишень домен x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x связывающий CD3 домен x спейсер; E: связывающий мишень домен x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий CD3 домен; F: связывающий мишень домен x спейсер x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x связывающий CD3 домен.

[71] **Фигура 2**. На фиг. 2 показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 для биспецифических антигенсвязывающих молекул, нацеливающихся на две мишени CLL1-FLT3, и нацеливающихся на одну мишень контрольных биспецифических антигенсвязывающий молекул по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки. b.c.t: ниже расчетного порогового значения.

[72] **Фигура 3.** На фиг. 3 A-H показаны кривые цитотоксичности для EpCAM- и MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и

нацеливающихся на одну мишень контрольных привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM или CHO huMSLN. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[73] **Фигура 4**. На фиг. 4A показаны кривые цитотоксичности для EpCAM- и MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM или CHO huMSLN. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки. На фигуре 4B показаны кривые цитотоксичности для EpCAM- и MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM или CHO huMSLN. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки. На фигуре 4C показаны кривые цитотоксичности для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[74] **Фигура 5.** На фиг. 5 показаны кривые цитотоксичности для EpCAM- и MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM или CHO huMSLN. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[75] **Фигура 6.** На фиг. 6A показаны кривые цитотоксичности для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки. На фигуре 6B показаны кривые цитотоксичности для EpCAM- и MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM или CHO huMSLN. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки. На фигуре 6C показаны кривые цитотоксичности для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[76] **Фигура 7.** На фиг. 7 показаны кривые цитотоксичности для CLL1-FLT3-взаимодействующих (фиг. 7 A) и CDH3-MSLN-взаимодействующих по сравнению с нацеливающимися на одну мишень, представленную CDH3 и MSLN (фиг. 7G), привлекающих Т-клетки молекул-активаторов соответственно по отношению к дважды

положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и GSU Luc CDH3 MSLN через 48 часов, а также высвобожденные цитокины IL-2, IL-6, IL-10, TNFα и IFNγ через 24 часа (фиг. 7 B-F и H-L соответственно). Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные PBMC.

[77] **Фигура 8**. На фиг. 8 показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 для MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 1 по отношению к линии дважды положительных клеток HCT 116 (WT) и линиям нокаутных соответственно по CDH3 и MSLN (KO) клеток. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[78] **Фигура 9**. На фиг. 9 показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 для MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 1 по отношению к линии дважды положительных клеток SW48 (WT) и линиям нокаутных соответственно по CDH3 и MSLN (KO) клеток. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[79] **Фигура 10**. На фиг. 10 показаны кривые цитотоксичности для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[80] **Фигура 11.** На фиг. 11 показаны кривые цитотоксичности для MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и нацеливающихся на одну мишень привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к наивным дважды положительным клеткам GSU по сравнению с нокаутными по мишени клетками GSU. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[81] **Фигура 12.** На фигуре 12 показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[82] **Фигура** 13. На фигуре 13 показаны кривые цитотоксичности для EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам Ovcar8 дикого типа и одноположительным клеткам-мишеням Ovcar8 MSLN KO или Ovcar8 EpCAM KO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[83] Фигура 14. На фиг. 14 показаны результаты анализов цитотоксичности для MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки активаторов с использованием эффекторных клеток:нестимулированных Т-клеток человека, при этом клетки-мишени представляют собой (A: молекула 1, B: молекула 2) GSU wt, GSU KO CDH3, GSU KO MSLN и (C: молекула 1, D: молекула 2) HCT 116 wt, HCT 116 KO CDH3, HCT 116 KO MSLN.

[84] Фигура 15. На фиг. 15 показано наложение (x и y-нормализованной) кривой при UV280 для катионообменной хроматографии MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1 и 2.

[85] Фигура 16. На фиг. 16 показано зависимое от дозы ингибирование роста опухоли in vivo биспецифической антигенсвязывающей молекулой, нацеливающейся на несколько мишеней, представляющих собой CDH3xMSLN, характеризующейся SEQ ID NO 251, определенное на мышиной ксенотрансплантатной модели.

[86] Фигура 17. На фиг. 17 (A-L) показаны смоделированные средние и максимальные расстояния с течением времени (200 или 400 нс) между центрами масс двух биспецифических структурных единиц иллюстративной биспецифической антигенсвязывающей молекулы со спейсерами, представленными G4S, scFc, scFc-scFc, (G4S)10, (EAAAK)10, has, PD1, убиквитином, SAND, бета-2-микроглобулином и HSP70-1. На фиг. 17 M показаны результаты процедур визуализации моделирования в отношении бета-2-микроглобулина и HSP70-1. На фиг. 17 N и O показаны смоделированные средние и максимальные расстояния с течением времени (200 нс) между центрами масс двух биспецифических структурных единиц иллюстративных биспецифических антигенсвязывающих молекул с scFc в качестве спейсера и со связывающими мишени MSLN-FOLR1 и MSLN-CDH19 элементами соответственно.

[87] Фигура 18. На фиг. 18 показана повышенная активность нацеливающейся на несколько мишеней, представляющих собой CD20xCD22, антигенсвязывающей молекулы с двумя высокоаффинными связывающими CD элементами в формате в соответствии с настоящим изобретением.

[88] Фигура 19. На фиг. 19 показан пример анализа цитотоксичности, в котором Т-клетки человека инкубировали с линией клеток рака желудка человека GSU Luc при соотношении E:T 10:1 в течение 72 часов. Полученные в результате значения EC_{50} находились в аналогичном диапазоне (2,078 пМ для нацеливающейся на одну мишень, представленную MSLN, молекулы 1 (SEQ ID NO: 1183) по сравнению с 1,060 пМ для нацеливающейся на несколько мишеней, представленных CDH3-MSLN, молекулы 2 (SEQ ID NO: 251) соответственно, см. фигуру A).

[89] Фигура 20. На фиг. 20 показаны гистопатологические предметные стекла, которые сканировали для создания полноразмерных изображений предметных стекол (WSI) в формате.svs. WSI просматривали с использованием программы Aperio eSlide Manager (Leica Biosystems, версия 12.3.3.5049, ã 2006-2017). Отдельные статические изображения захватывали с использованием Snipping Tool (Microsoft Office) из программы просмотра Aperio и сохраняли в формате jpg. На фиг. 20 A и B показана печень яванского макака, обработанного 1,5 мкг/кг нацеливающейся на одну мишень, представленную MSLN, биспецифической антигенсвязывающей молекулы (SEQ ID NO: 1183, молекула 1), увеличение 4,4X (A), или 1000 мкг/кг нацеливающейся на несколько мишеней, представленных CDH3-MSLN, биспецифической антигенсвязывающей молекулы (SEQ ID NO: 251, молекула 2), увеличение 8,4X (B). (B, C): Легкое животного, обработанного 1,5

мкг/кг молекулы 1, увеличение 4,4X (C), или 1000 мкг/кг молекулы 2, увеличение 8,4X (D).

[90] Фигура 21. Кривые цитотоксичности для одноцепочечных относительно двухцепочечных MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и соответствующих нацеливающихся на одну мишень привлекающих Т-клетки молекул-активаторов соответственно по отношению к наивным дважды положительным клеткам GSU по сравнению с нокаутными по мишени клетками GSU. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[91] Фигура 22. Кривые цитотоксичности для MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и нацеливающихся на одну мишень привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к наивным дважды положительным клеткам GSU по сравнению с нокаутными по мишени клетками GSU, где связывающие CD3 элементы варьировались, т. е. I2C, I2M2 и I2M вместо I2L. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

[92] Фигура 23. На фиг. 23 (A-H) показаны результаты анализов цитотоксичности для MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов с использованием эффекторных клеток:стимулированных Т-клеток человека и клеток-мишеней: HCT 116 wt, HCT 116 KO CDH3, HCT 116 KO MSLN, где расхождения в селективности эпитопного кластера CDH3, представляющего собой D4B, сравниваются с эпитопными кластерами CDH3, представляющими собой D1B, D2C и D3A.

[93] Фигура 24. На фиг. 24 (A-E) показаны результаты анализов цитотоксичности для MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов с использованием эффекторных клеток:стимулированных Т-клеток человека и клеток-мишеней: CHO hu CDH3 (+) и MSLN (+), CHO hu CDH3 (+), CHO hu MSLN (+), где расхождения в селективности эпитопного кластера MSLN, представляющего собой E1, сравниваются с эпитопными кластерами MSLN, представляющими собой E2/E3.

[94] Фигура 25: CDH3 человека, последовательность ниже: CDH3 мыши с трансмембранным и цитоплазматическим доменами EpCAM. Выравнивание последовательностей белка CDH3 показывает каждую часть последовательности человека (D1, D2, D3, D4, D5 и соответствующие подчасти A, B и C), которая была заменена соответствующей мышиной последовательностью, а также какие аминокислоты различаются у двух видов.

[95] Фигура 26. Анализ связывания посредством проточной цитометрии для антитела к CDH3 и привлекающего Т-клетки активатора K3T, проведенный на трансфицированных клетках CHO, экспрессирующих белок, представленный полноразмерным CDH3 человека или CDH3xEpC мыши, или конструкции химерных белков CDH3xEpC человека/мыши.

[96] Фигура 27. Выравнивание последовательностей белка MSLN показывает каждый участок эпитопа последовательности человека (E1, E2, E3, E4, E5 и E6), которая была заменена соответствующей мышиной последовательностью, а также какие

аминокислоты различаются у двух видов.

[97] Фигура 28. Анализ связывания посредством проточной цитометрии для привлекающих Т-клетки активаторов K3T и F5Q, проведенный на трансфицированных клетках CHO, экспрессирующих полноразмерный белок MSLN человека, или полноразмерный белок MSLN мыши, или конструкции химерного белка MSLN человека/мыши.

Подробное описание изобретения

[98] В контексте настоящего изобретения представлена нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая молекула, содержащая по меньшей мере пять отличающихся структурных элементов, т. е. (i.) первый домен, связывающийся с поверхностным антигеном клетки-мишени (например, первым опухолеассоциированным антигеном, TAA), (ii.) второй домен, связывающийся с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и предпочтительно отличного от человека животного, например, представителя рода Macaca, где первый связывающий домен и второй связывающий домен вместе образуют первую биспецифическую структурную единицу, (iii.) спейсер, который соединяет первую биспецифическую структурную единицу и вторую биспецифическую структурную единицу, но при этом в достаточной степени обеспечивает их разнесение, содержащий (iv.) третий домен, связывающийся с тем же или предпочтительно другим поверхностным антигеном клетки-мишени (например, вторым TAA), и (v.) четвертый домен, связывающийся с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и предпочтительно отличного от человека животного, например, представителя рода Macaca. Молекулы формата согласно настоящему изобретению, как правило, демонстрируют преимущество, характеризуясь обусловленной авидностью эффективностью и специфичностью применительно к двум мишеням, коэкспрессируемым на клетке-мишени, что обычно приводит к снижению нежелательного высвобождения цитокинов (и ассоциированных с этим клинически значимых побочных эффектов, таких как CRS) и в то же время обеспечивает эффективную противоопухолевую активность, предпочтительно также при солидных опухолях, таких как колоректальный рак, немелкоклеточная карцинома легкого и рак поджелудочной железы.

[99] Неожиданным открытием в контексте настоящего изобретения является то, что биспецифические (привлекающие Т-клетки) нацеливающиеся на несколько мишеней молекулы по настоящему изобретению обеспечивают эффект двойной авидности, как со стороны связывающего клетку-мишень элемента, так и со стороны связывающего эффекторную клетку элемента, благодаря их специфическому формату, что приводит к эффективному взаимно дополняющему уничтожению клеток-мишеней. Этому эффекту способствует формат молекул, специфически нацеливающийся на два (разных) антигена на одной клетке-мишени, например, раковой клетке, и, напротив, в значительно меньшей степени нацеливающийся на не являющиеся мишенями клетки при одновременном опосредовании эффективного Т-клеточного ответа, направленного против указанной клетки-мишени. Благодаря способности в одно и то же время воздействовать на два

антигена-мишени вероятность нацеливания на клетку-мишень, ассоциированную с заболеванием, а не на находящуюся в физиологическом состоянии клетку значительно возрастает, если выбраны два TAA, которые, как правило, ассоциированы с клеткой-мишенью, ассоциированной с заболеванием. Таким образом, привлекающая Т-клетки нацеливающаяся на несколько мишеней молекула-активатор по настоящему изобретению, которая обычно является одноцепочечной, одновременно обеспечивает повышенные эффективность и безопасность по сравнению с существующими биспецифическими антителами или полученными из антител конструкциями, которые являются привлекающими Т-клетки активаторами. Указанные преимущественные свойства предпочтительно достигаются за счет того факта, что нацеливающиеся на несколько мишеней биспецифические молекулы по настоящему изобретению содержат две биспецифические структурные единицы, каждая из которых содержит связывающий мишень домен и связывающие эффектор (CD3) домены, которые могут действовать в патофизиологическом окружении, не препятствуя (например, стерически) друг другу и при этом, в то же время, дополняя друг друга. Указанное действие двух биспецифических структурных единиц в одной нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической молекуле по настоящему изобретению друг относительно друга означает, что связывающий мишень домен (например, первый домен) и связывающий эффекторный CD3 домен (например, второй домен) первой биспецифической структурной единицы могут взаимодействовать со своими соответствующими партнерами по связыванию с образованием цитолитического синапса между клеткой-мишенью и Т-клеткой без нарушения взаимодействия, осуществляемого связывающим мишень доменом (например, третьим доменом) и эффекторным доменом (например, четвертым доменом) второй биспецифической структурной единицы или происходящего с ними. Однако для обеспечения требуемого действия и, как следствие, терапевтической функции, предпочтительно оба связывающих мишень домена как первой, так и второй биспецифических структурных единиц должны взаимодействовать со своей соответствующей мишенью, чтобы полностью задействовать эффекторные связывающие CD3 домены первой и второй биспецифических структурных единиц. Кроме того, неожиданным стало обнаружение того, что две соответствующие биспецифические структурные единицы должны быть функционально сохранены путем структурного разделения в формате молекулы, осуществленного определенным образом, чтобы получить пользу от эффекта двойной авидности, необходимого для достижения описанной в данном документе необычайных эффективности и безопасности.

[100] Как вторичный эффект, в дополнение или в качестве альтернативы к описанной в данном документе повышенной специфичности и, следовательно, безопасности, вероятность нацеливания на клетку-мишень, такую как раковая клетка, нацеливающейся на несколько мишеней антигенсвязывающей молекулой по сравнению с нацеливающейся на одну мишень молекулой значительно возрастает, если такая клетка-мишень подверглась потере антигена и, таким образом, склонна демонстрировать

уклонение опухоли от эффективной противоопухолевой терапии, поскольку один надлежащий антиген для мишени остается на клетке, которая подверглась антигенному уклонению. Указанный эффект с точки зрения повышенной активности по сравнению с молекулами, содержащими только один связывающий CD3 элемент и/или связывающий мишень элемент и не содержащими две связанные, но разнесенные биспецифические структурные единицы, предпочтительно достигается, когда оба связывающих CD3 элемента имеют высокую аффинность, как например связывающий CD3 домен, содержащий VH и VL под, например, SEQ ID NO 67 и 68 соответственно, соединенные линкером под SEQ ID NO 1 или 3.

[101] Вышеуказанный обнаруженный результат, лежащий в основе настоящего изобретения, является неожиданным с учетом идей, имеющихся в уровне техники. Например, антигенсвязывающие форматы, предусматривающие более одного связывающего мишень домена и связывающего эффектор домена соответственно, известны из уровня техники, например, формат Adaptir™. Однако такие форматы не обеспечивают две биспецифические структурные единицы, которые могут индивидуально взаимодействовать с соответствующей мишенью и эффектором и функционировать совместно в одно и то же время, и, следовательно, не могут достичь эффекта двойной авидности как со стороны связывающего мишень элемента, так и со стороны связывающего эффектор элемента в такой степени, чтобы эффективно обеспечить большое расхождение в селективности в пользу нацеливающейся на несколько мишеней молекулы. В соответствии с настоящим изобретением две биспецифические структурные единицы должны быть разнесены друг от друга на определенное расстояние, предпочтительно по меньшей мере 50 Å, более предпочтительно по меньшей мере 60, 70, 80, 90 или по меньшей мере 100 Å. Указанное расстояние [Å] между двумя биспецифическими структурными единицами обычно понимается в контексте настоящего изобретения как расстояние между центрами масс двух биспецифических структурных единиц соответственно. В общем, под центром масс (COM) при распределении масс (в данном случае биспецифической структурной единицы, содержащей связывающий домен, который связывается с поверхностным антигеном клетки-мишени, и связывающий домен, который связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и предпочтительно представителя рода Macaca, при этом оба связывающих домена предпочтительно представлены в формате scFv или, в качестве альтернативы, в формате scFab и связаны пептидным линкером) в пространстве понимается уникальная точка, где показатель взвешенного относительного положения распределенной массы равен нулю. Расстояние обычно определяют путем молекулярного моделирования с использованием общепринятых программ для моделирования (MD/программного обеспечения для визуализации), которые могут идентифицировать COM, учитывая входные структуры, и таких как PyMOL (The PyMOL Molecular Graphics System, версия 2.3.3, Schrödinger, LLC.), которые, как правило, основаны на совокупностях структур в мгновенном состоянии из процедур MD-моделирования. Масса каждого атома обычно является частью лежащего в

основе "силового поля", как известно из уровня техники. В качестве альтернативы и/или дополнения, расстояния могут быть определены посредством кристаллографии, криоэлектронной микроскопии или аналитической технологии ядерного магнитного резонанса.

[102] Типичный подход к получению расстояний посредством молекулярного моделирования, как представлено в настоящем изобретении, заключается в следующем:

1) Получение атомистической структуры полной биспецифической антигенсвязывающей молекулы. Источники структуры могут быть выбраны из группы, состоящей из:

a) рентгеновской кристаллографии белка с разрешением предпочтительно ниже 5 Å, позволяющей визуализировать аминокислотные остовы и боковые цепи;

b) криогенной электронной микроскопии (cyo-EM) с разрешением предпочтительно ниже 5 Å, позволяющей визуализировать аминокислотные остовы и боковые цепи;

c) in silico гомологичного моделирования всей молекулы на основе единственной, высокогомологичной кристаллической и/или cro-EM-структуры (предпочтительно более 60% идентичности последовательности);

d) in silico гомологичного моделирования, предусматривающего связывание 2 или более экспериментальных структур. Структуры предпочтительно идентичны или высокогомологичны (предпочтительно более 60% идентичности последовательности) доменам, обнаруживаемым в полной биспецифической антигенсвязывающей молекуле. В случае отсутствия экспериментальных конформаций линкера модель предпочтительно уточняется в моделировании молекулярной динамики (MD) с явно заданным растворителем (длительность моделирования предпочтительно по меньшей мере 100 нс, если сходимость энергии не достигается быстрее). Моделирование проводят с помощью известного из уровня техники программного обеспечения (например, Schrodinger, Amber, Gromacs, NAMD или эквивалентного им) с параметрами, соответствующими комнатным температуре и давлению. Во время моделирования не применяют какие-либо искусственные силы (т. е. предпочтительно исключаются способы, такие как метадинамика или управляемая молекулярная динамика). Аналогичным образом, предпочтительным является то, чтобы на молекулу не накладывались искусственные геометрические ограничения.

2) Идентификация центров масс (COM) соответствующих доменов молекулы. Это обычно выполняют с помощью используемого программного обеспечения MD или с помощью инструментов визуализации, таких как PyMOL или VMD. Центры масс могут быть определены как псевдоатомы или отличные от водорода атомы, ближайшие к истинному COM. Междоменные линкеры обычно не рассматривают как часть домена.

3) С использованием того же программного обеспечения регистрируется расстояние (в ангстремах, Å) между двумя COM. Если для уточнения модели гомологии использовали MD-моделирование (как описано в 1d), то регистрируется медианное

расстояние по нескольким результатам моделирования мгновенных состояний. Для дальнейшего уменьшения потенциальной неточности исходной модели при расчете медианного расстояния между COM и при извлечении результатов для мгновенных состояний для визуализации результатов MD-моделирования исключают по меньшей мере первые 10% результатов моделирования, предпочтительно вплоть до 50%, если сигнал значительно изменяется.

[103] Если не указано иное, расстояния [Å] в контексте настоящего изобретения представляют собой медианные расстояния, определенные посредством процедур MD-моделирования.

[104] Достижению предпочтительного расстояния между первой и второй биспецифическими структурными единицами, как раскрыто в данном документе, способствует спейсерная структурная единица (сокращенно спейсер) между двумя биспецифическими структурными единицами, которая обеспечивает разнесение двух биспецифических структурных единиц и удержание их в разделенном положении. Спейсер имеет определенный размер, предпочтительно по меньшей мере более чем 5 кДа, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или даже по меньшей мере 50 кДа, и тем самым предупреждает нежелательное взаимодействие двух разделенных биспецифических структурных единиц. Предпочтительный диапазон молекулярного размера спейсера составляет от приблизительно 15 до 200 кДа, предпочтительно от приблизительно 15 до 150 кДа, для способствования разделению двух биспецифических структурных единиц по настоящему изобретению и сохранения высокой общей активности молекулы. Как правило, слишком большие спейсеры, например, больше чем приблизительно 200 кДа, могут повлиять на способность двух биспецифических структурных единиц связываться с двумя поверхностными структурами мишени на одной и той же клетке-мишени, что, в свою очередь, может снизить общую активность молекулы, направленную против клетки-мишени. Следовательно, типичный максимально предпочтительный размер спейсера с точки зрения молекулярной массы составляет приблизительно 200 кДа, предпочтительно приблизительно 150 или 120 кДа и еще более предпочтительно приблизительно 100 кДа. Типичным спейсером максимально предпочтительного размера является двойной scFc-домен, раскрытый в данном документе (два scFc, связанные друг с другом с образованием одного одноцепочечного спейсера большего размера), характеризующийся размером приблизительно 105,7 кДа. Спейсерами иллюстративных размеров, которые, как правило, в достаточной степени разделяют две биспецифические структурные единицы, являются домен PSI из Met-рецептора размером приблизительно 5,3 кДа, убиквитин размером приблизительно 8,6 кДа, фибронектиновый домен III типа из тенасцина размером приблизительно 10,1 кДа, домен SAND размером приблизительно 11 кДа, бета-2-микроглобулин размером приблизительно 11,9 кДа, Tim-3 (а.к. 24-130) размером приблизительно 12,2 кДа, MiniSOG размером приблизительно 13,3 кДа, SpyCatcher размером приблизительно 12,1 кДа, ассоциированный со SpyTag размером

приблизительно 1,7 кДа, которые связаны вместе предпочтительно посредством образования изопептидной связи с образованием двухцепочечного спейсера размером приблизительно 13,8 кДа, домен VHH антитела ламы размером приблизительно 14 кДа, связывающий PD-1 домен из лиганда белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека размером приблизительно размером 14,4 кДа, гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) размером приблизительно 14,5 кДа, интерлейкин-4 размером приблизительно 15 кДа, интерлейкин-2 размером приблизительно 15,4 кДа, эктодомен CD137L (4-1BBL; TNFSF9) размером приблизительно 17,7 кДа, белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) размером приблизительно 16,6 кДа, зеленый флуоресцентный белок (GFP) размером приблизительно 26,3 кДа, описанный в данном документе одноцепочечный Fc-участок (scFc) размером приблизительно 52,8 кДа (приблизительно 54,6 кДа с N- и C-концевыми линкерами $(G_4S)_3$ соответственно), человеческий сывороточный альбумин (HSA) размером приблизительно 66,5 кДа (приблизительно 68,3 кДа с N- и C-концевыми линкерами $(G_4S)_3$ соответственно) и двойной scFc (два scFc, связанные друг с другом с образованием одного одноцепочечного спейсера большего размера) размером приблизительно 105,7 кДа (приблизительно 107,5 кДа с N- и C-концевыми линкерами $(G_4S)_3$ соответственно). В целом, чем более жестким является спейсер, тем меньше необходимое медианное расстояние, которое в противном случае гибких спейсеров должно предусматривать запас надежности.

[105] Также предпочтительный спейсер в контексте настоящего изобретения, как например глобулярный домен, обычно имеет N- и C-концы, которые пространственно расположены не слишком близко друг к другу для обеспечения эффективного разнесения двух биспецифических структурных единиц по настоящему изобретению. В этом отношении спейсеры обычно демонстрируют расстояние между N- и C-концами, которое значительно превышает 10 Å. Расстояние между N- и C-концами спейсера, которое составляет менее или приблизительно 10 Å, считается “близким”. Следовательно, спейсер в контексте настоящего изобретения предпочтительно характеризуется расстоянием между альфа-углеродными атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на C-конце, составляющим по меньшей мере 20 Å, более предпочтительно по меньшей мере 30 Å, еще более предпочтительно по меньшей мере 50 Å, при этом такое расстояние обычно обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц на по меньшей мере 50 Å, как описано в данном документе. Альфа-углерод (α-углерод) понимается в данном случае как термин, который применяется к белкам и аминокислотам. Он представляет собой углерод остова перед карбонильным углеродным атомом в молекуле. Поэтому считывание вдоль остова типичного белка даст последовательность -[N-Cα-карбонильный C]n- и т. д. (при считывании в направлении от N к C). α-углерод представляет собой местоположение, в котором различные заместители присоединяются к каждой отдельной аминокислоте. Таким образом, группы, прикрепляющиеся к цепи при α-углероде, придают

аминокислотам их разнообразие. Следовательно, в контексте настоящего изобретения спейсер является менее предпочтительным, даже если он имеет размер по меньшей мере 5 кДа и длину более чем 50 а.к., если расстояние между альфа-углеродными атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на С-конце предусматривает их чрезмерную близость, т. е. если оно составляет только, например, приблизительно 10 Å. Например, предпочтительные спейсеры демонстрируют следующие типичные расстояния между альфа-углеродными атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на С-конце: scFc (на основании кристаллической структуры 5G4S): 89 Å, HSA (на основании кристаллической структуры 5VNW): 77 Å, убиквитин (на основании кристаллической структуры 1UBQ): 37 Å и SAND (на основании кристаллической структуры 1OQJ): 32 Å. В отличие от этого, HSP70-1 (на основании кристаллической структуры 3JXU) демонстрирует расстояние всего 9 Å между альфа-углеродными атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на С-конце. В то же время, HSP70-1 обеспечивает только медианное расстояние между COM первой и второй биспецифических структурных единиц в контексте настоящего изобретения, составляющее приблизительно 48 Å, что ниже порогового значения медианного расстояния, составляющего 50 Å, и значительно ниже типичного медианного расстояния между COM двух биспецифических структурных единиц, составляющего приблизительно 60-100 Å, чему способствуют предпочтительные спейсеры, такие как scFc, HSA, убиквитин и SAND. Ввиду этого scFc (SEQ IN NO: 25) является предпочтительным.

[106] В качестве альтернативы, неглобулярный, но жесткий линкер может служить спейсером в контексте настоящего изобретения, который обеспечивает разнесение двух биспецифических структурных единиц. Такие линкеры предусматривают (PA)25P (SEQ ID NO: 1097) и A(EAAAK)4ALEA(EAAAK)4A (SEQ ID NO: 1096), даже если Mw ниже 5 кДа (в данном случае 4,3 кДа), и аминокислотная длина составляет только приблизительно 50 или ниже (51 и 46 а.к. соответственно). Однако такие спейсеры, как правило, менее предпочтительны, чем глобулярные домены, которые предпочтительно дополнительно увеличивают период полужизни.

[107] Как также предполагается в контексте настоящего изобретения, спейсер между двумя биспецифическими структурными единицами представляет собой полипептид, который обычно содержит более 50 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или по меньшей мере 500 аминокислот. Предпочтительный диапазон аминокислотной длины спейсера составляет от приблизительно 100 до 1500 аминокислот, предпочтительно от приблизительно 100 до 1000 аминокислот, более предпочтительно от приблизительно 250 до 650 аминокислот, для способствования разделению двух биспецифических структурных единиц по настоящему изобретению. Это предпочтительно обеспечивает поддержание высокой общей активности всей молекулы по настоящему изобретению (не обязательно отдельных и разнесенных биспецифических структурных единиц, которые

могут иметь низкие аффинности (и низкие активности) по отдельности, чтобы повысить специфичность по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням), которая обычно предусматривает менее 20 пМ, предпочтительно менее 5 пМ, более предпочтительно менее 1 пМ. Как правило, слишком большие спейсеры, например, более длинные, чем приблизительно 1500 аминокислот, могут повлиять на способность двух биспецифических структурных единиц связываться с двумя поверхностными структурами мишени на одной и той же клетке-мишени, что, в свою очередь, может снизить общую активность молекулы, направленную против клетки-мишени. Следовательно, типичная максимальная предпочтительная длина спейсера составляет приблизительно 1500 аминокислот, более предпочтительно приблизительно 1000 аминокислот. Иллюстративные спейсеры с аминокислотными длинами, которые в достаточной степени обеспечивают разделение двух биспецифических структурных единиц, представляют собой PD-1 длиной приблизительно (ECD 25-167) 143 а.к., scFc, описанный в данном документе, длиной приблизительно 484 а.к. (приблизительно 514 а.к. с N- и C-концевыми линкерами $(G_4S)_3$ соответственно), HSA длиной приблизительно 585 а.к. (приблизительно 615 а.к. с N- и C-концевыми линкерами $(G_4S)_3$ соответственно) и двойной scFc длиной приблизительно 968 а.к. (приблизительно 998 а.к. с N- и C-концевыми линкерами $(G_4S)_3$ соответственно). Следующие спейсеры включают убиквитин длиной приблизительно 76 а.к., фибронектиновый домен III типа из тенасцина длиной приблизительно 90 а.к., домен SAND длиной приблизительно 90 или 97 а.к., бета-2-микроглобулин длиной приблизительно 100 а.к., Tim-3 (а.к. 24-130) длиной приблизительно 108 а.к., MiniSOG длиной приблизительно 115 а.к., SpyCatcher длиной приблизительно 113 а.к., ассоциированный с SpyTag длиной приблизительно 14 а.к., которые связаны вместе предпочтительно посредством образования изопептидной связи с образованием двухцепочечного спейсера длиной приблизительно 127, домен VHH антитела ламы длиной приблизительно 129 а.к., связывающий PD-1 домен из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток (PDL1) человека длиной приблизительно 126 а.к., гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) длиной приблизительно 127 а.к., интерлейкин-4 длиной приблизительно 129 а.к., интерлейкин-2 длиной приблизительно 133 а.к., эктодомен CD137L (4-1BBL; TNFSF9) длиной приблизительно 167 а.к. и зеленый флуоресцентный белок (GFP) длиной приблизительно 238 а.к.

[108]

[109] Состав и расположение предпочтительных аминокислотных последовательностей спейсера предпочтительно придают определенную жесткость и не характеризуются высокой гибкостью. Жесткость в контексте настоящего изобретения обычно присутствует, когда спейсер длиной более 50 а.к. и/или молекулярной массой более 5 кДа способствует достижению максимального расстояния между центрами масс двух биспецифических структурных единиц в молекуле по настоящему изобретению, которое меньше 200% (или 2-кратного) медианного расстояния. Соответственно,

протяженность предпочтительного жесткого спейсера в контексте настоящего изобретения не превышает приблизительно 100% его медианной длины, более предпочтительно составляет не более чем приблизительно 80% (каждое значение рассчитано как расстояние между центрами масс двух биспецифических структурных единиц). Следовательно, предпочтительный жесткий спейсер в контексте настоящего изобретения, который обеспечивает разнесение двух биспецифических структурных единиц на приблизительно 100 Å (медианное расстояние), характеризуется протяженностью, не превышающей 200 Å (максимальное расстояние). Например, типичное медианное расстояние между центрами масс биспецифических структурных единиц молекулы, имеющей формат по настоящему изобретению, содержащей scFc (как например SEQ ID NO: 25) в качестве спейсера, составляет приблизительно 101 Å. Однако максимальное расстояние в таком случае обычно составляет приблизительно 182 Å, т. е. не более чем приблизительно 100% или даже только приблизительно 80% по отношению к медианному расстоянию. Такой спейсер считается жестким в контексте настоящего изобретения. В отличие от этого, молекула, содержащая $(G_4S)_{10}$ (SEQ ID NO: 8) в качестве спейсера, которая является линейным полипептидом без, например, глобулярной структуры, демонстрирует типичное медианное расстояние, составляющее приблизительно 48 Å, и максимальное расстояние, составляющее приблизительно 179 Å. Следовательно, такой спейсер, как $(G_4S)_{10}$, демонстрирует высокую гибкость, а не жесткость предпочтительного спейсера, что является преимущественным признаком согласно настоящему изобретению. В этом отношении аминокислотные последовательности спейсера обычно могут быть богаты пролином и менее богаты серином и глицином. В особенности предусматриваются спейсеры, которые представляют собой свернутые полипептиды, например, вторичного порядка (например, спиральные структуры) или третичного порядка, образующие, например, трехмерные структуры белковых доменов, которые, в свою очередь, обеспечивают определенную жесткость благодаря своей конституции и предпочтительно придают дополнительные преимущественные эффекты, такие как увеличение периода полужизни нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической молекулы in vivo в качестве терапевтического средства. Типичные доменные структуры предусматривают гидрофобные ядра с гидрофильными поверхностями. В контексте настоящего изобретения в качестве спейсеров предпочтительными являются белки, имеющие структуру глобулярного белка. Глобулярные белки в контексте настоящего изобретения понимаются как сферические ("глобулообразные") белки и являются одним из распространенных типов белков. Глобулярные белки в контексте настоящего изобретения могут характеризоваться глобиновой укладкой. В частности, предусматриваются спейсеры, включающие Fc-домен или его части или несколько из них, домен PD-1 или HSA. Также предусмотрены спейсеры, предусматривающие комбинации различных глобулярных белков или их частей, которые еще более предпочтительно предусматривают функцию связывания Fc-рецептора для увеличения периода полужизни молекулы по настоящему изобретению.

Описанный в данном документе формат с разделением двух биспецифических структурных единиц имеет отличительные преимущества. Если присутствует только одна мишень, с которой взаимодействует первый связывающий домен, то первый домен “использует” только второй домен для привлечения Т-клетки, но не четвертый домен, или, в качестве альтернативы, третий домен использует четвертый, но не второй (или в гораздо меньшей степени ввиду спейсера). Если присутствует только одна мишень, Kd предпочтительно низкоаффинного связывающего CD элемента, как раскрыто в данном документе, обеспечивает предупреждение эффективного привлечения Т-клеток. Таким образом, селективность повышается по отношению к другим молекулам, на которые происходит (двойное) нацеливание.

[110] Если присутствуют обе мишени, BiTE² более прочно связывается с клеткой-мишенью (за счет увеличения авидности), и оба I2L могут быть использованы для привлечения Т-клеток (также за счет увеличения авидности), например, второй домен, связывающийся с доменом CD3 на эффекторной Т-клетке, и третий домен, связывающийся с антигеном-мишенью, с меньшей вероятностью образуют цитолитический синапс и поэтому не действуют вместе как биспецифическая структурная единица, что в противном случае привело бы к менее благоприятному профилю цитотоксической активности. Преимуществом этого является то, что первый и четвертый домены не остаются “бесполезными”, что означало бы невозможность использования полного эффекта двойной авидности при двойном связывании связывающих мишень и эффектор доменов соответственно. Аналогичным образом, обеспечивается предупреждение теоретического взаимодействия первого домена, связывающегося с антигеном-мишенью, и четвертого домена, связывающегося с доменом CD3 на эффекторной Т-клетке, что в конечном итоге сделало бы второй и третий домены бесполезными для образования цитолитического синапса с их предполагаемыми “партнерскими доменами” в их соответствующих биспецифических структурных единицах.

[111] Как правило, преимущественный эффект авидности, обеспечиваемый нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической молекулой по настоящему изобретению, проявляется в виде коэффициента дифференциальной активности или “расхождения в селективности” между активностью молекулы в отношении дважды положительных клеток, т. е. клетки-мишени, которая несет (i.) две разные мишени, комбинация которых сверхэкспрессирована на типе клеток, подлежащих нацеливанию, и ассоциирована с конкретным заболеванием, и/или (ii.) одну мишень, присутствующую на сверхэкспрессированных уровнях. В любом случае, молекула по настоящему изобретению, нацеливающаяся на две (предпочтительно разные) мишени в одно и то же время, предпочтительно будет связываться с такой клеткой-мишенью по сравнению с не являющейся мишенью клеткой, экспрессирующей либо только одну из двух мишеней, либо одну мишень на более низких уровнях экспрессии, и, следовательно, будет индуцировать более выраженный Т-клеточный ответ. Как предпочтительно для

нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической молекулы по настоящему изобретению, активность с точки зрения повышенной цитотоксичности, как определено, например, по более низким значениями EC_{50}, является в по меньшей мере 100 раз более высокой в отношении клеток-мишеней (например, характеризующихся экспрессией обеих разных мишеней или одной мишени на высоких уровнях), чем в отношении не являющихся мишенями клеток (например, характеризующихся экспрессией только одной из двух мишеней или одной мишени только на низких уровнях). Указанное расхождение в селективности в контексте настоящего изобретения предпочтительно превышает 100 раз. В контексте настоящего изобретения предусматривается, что имеет место расхождение в селективности (которое также может быть определено как расхождение в активности) в по меньшей мере 250, 500, 750 или даже 1000 раз, что значительно повышает эффективность и безопасность нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической молекулы по настоящего изобретению по сравнению с нацеливающимися на одну мишень биспецифическими молекулами различных форматов.

[112] Дополнительным аспектом, предусматриваемым в контексте настоящего изобретения, является дополнительная поддержка эффекта двойной авидности, обеспечиваемого форматом нацеливающейся на несколько мишеней антигенсвязывающей молекулы, посредством низкой аффинности, предпочтительно как связывающих антиген-мишень элементов, так и связывающих эффекторный CD3 элементов. В контексте настоящего изобретения предпочтительным является связывающий CD3 элемент с аффинностью, предусматривающей KD ниже $1,2\times10^{-8}$. Особенно предпочтительными являются связывающие CD3 элементы, которые имеют активность, которая в 10 раз ниже, более предпочтительно в 50 раз ниже или еще более предпочтительно в 100 раз ниже, чем активность связывающего CD3 элемента, характеризующегося KD 1,2×10-8. Не желая ограничиваться какой-либо теорией предполагается, что эффект авидности будет более выраженным, когда два связывающих элемента с относительно сбалансированной, т. е., как правило, два связывающих элемента с низкой аффинностью, связываются с двумя мишенями на одной и той же клетке-мишени, по сравнению со связывающими элементами со смешанной или, как правило, более высокой аффинностью, которые будут индуцировать цитолитическую активность также в случае связывания только одной мишени на клетке, которая может быть, например, находящейся в физиологическом состоянии не являющейся мишенью клеткой, на которую не должно иметь место нацеливание во избежание внецелевой токсичности и связанных с ней побочных эффектов.

[113] Соответственно, нацеливающиеся на несколько мишеней биспецифические антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению, которые связываются с двумя (предпочтительно разными) мишенями на клетке-мишени для проявления значительной цитотоксической активности, предпочтительно демонстрируют меньше побочных эффектов, чем нацеливающиеся на одну мишень биспецифические антигенсвязывающие молекулы, которые обеспечивают совместное сведение

эффекторной Т-клетки и клетки-мишени. Это демонстрируется, например, значительным снижением высвобождения ключевых цитокинов IL-2, IL-6, IL-10, TNFa и IFNg, которые являются индикатором побочных эффектов на клинической стадии. Например, высвобождение IL-6 обычно снижается при применении нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению при сравнении с соответствующей нацеливающейся на одну мишень биспецифической молекулой. Как известно из уровня техники, интерлейкин 6 (IL-6), по-видимому, играет ключевую роль в патофизиологии CRS, поскольку у пациентов с CRS наблюдаются высокие уровни IL-6 (Shimabukuro-Vornhagen et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018) 6:56). Поскольку CRS является серьезным побочным эффектом при применении видов иммунотерапии, такое снижение является показателем меньшей выраженности CRS на клинической стадии.

[114] Кроме того, нацеливающиеся на несколько мишеней биспецифические антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению, которые связываются с двумя (предпочтительно разными) мишенями на клетке-мишени для проявления значительной цитотоксической активности, предпочтительно демонстрируют меньше побочных эффектов, чем нацеливающиеся на одну мишень биспецифические антигенсвязывающие молекулы с точки зрения токсического повреждения тканей. Неожиданно было обнаружено, что мультиспецифические молекулы описываемого в данном документе формата демонстрируют более высокую переносимость, т. е. можно вводить более высокие дозы, чем для соответствующих нацеливающихся на одну мишень биспецифических молекул, без клинических проявлений, таких как повреждение тканей, исследование в отношении которых проводят посредством гистопатологического исследования. Например, доза, составляющая 1,5 мкг/кг, нацеливающейся на одну мишень, представленную MSLN, биспецифической антигенсвязывающей молекулы (SEQ ID NO: 1183) не переносилась и приводила к смертности, тогда как доза, составляющая 0,1 мкг/кг, являлась переносимой. И наоборот, нацеливающаяся на несколько мишеней, представленных CDH3-MSLN, биспецифическая молекула (SEQ ID NO: 251) по настоящему изобретению являлась переносимой при дозах вплоть до 1000 мкг/кг. Гистопатологические изменения, наблюдаемые в случае нацеливающейся на одну мишень молекулы, были в целом более серьезными при дозах, составляющих 1,5 мкг/кг, чем таковые в случае нацеливающейся на несколько мишеней молекулы при 1000 мкг/кг, соответственно. Спайки или необратимые фиброзные изменения, индуцированные нацеливающейся на одну мишень молекулой, отсутствовали после лечения с помощью нацеливающейся на несколько мишеней молекулы. Таким образом, переносимость нацеливающейся на несколько мишеней молекулы по настоящему изобретению в, например, от 600 (гистопатология), например, до 10000 (переносимая доза) раз выше, чем соответствующей нацеливающейся на одну мишень молекулы, несмотря на эквивалентную эффективность in vitro по отношению к опухолевым клеткам. Следовательно, нацеливающиеся на несколько мишеней молекулы по настоящему

изобретению особенно подходят для терапевтических условий, где происходит воздействие на мишени, которые в значительной степени присутствуют не только на ассоциированных с заболеванием (находящихся в патофизиологическом состоянии), но также или даже преимущественно на находящихся в физиологическом состоянии тканях, которые, однако, не должны быть мишенью для цитотоксической иммунотерапии. Это относится, например, к MSLN, который обычно экспрессируется в мезотелиальных клетках, которые образуют выстилку нескольких полостей тела: плевры (плевральной полости вокруг легких), брюшины (полости живота и таза, включающей брыжейку, сальник, серповидную связку и периметрий) и перикарда (вокруг сердца). Воздействие на такие мишени, как MSLN, посредством цитотоксической иммунотерапии сопряжено с риском серьезных побочных эффектов, таких как внутрибрюшные спайки и/или фиброз. Под внутрибрюшными спайками в данном случае понимаются патологические рубцы, образующиеся между внутрибрюшными органами. Спайки могут возникать при наличии внутрибрюшинного воспаления и вызывать слипание поверхностей брюшины друг с другом. Спайки могут создавать проблемы, если рубцы ограничивают свободное движение органов (Mutsaers S.E., Prele C.M., Pengelly, S., Herrick, S.E. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. Fertil Steril 2016, 106(5) 1018-1024). Фиброз понимается в данном случае как общий патологический результат нескольких этиологических состояний, приводящих к хроническому повреждению тканей, и обычно определяется как чрезмерное отложение компонентов внеклеточного матрикса (ECM), приводящее со временем к образованию рубцовой ткани и, в конечном итоге, к дисфункции и отказу органа (Maurizio Parola, Massimo Pinzani, Pathophysiology of Organ and Tissue Fibrosis, Molecular Aspects of Medicine 2019, (65) 1). Следовательно, настоящего изобретения также обеспечивает способ воздействия на ассоциированную с заболеванием мишень, в значительной степени коэкспрессируемую в находящейся в патофизиологическом состоянии и одной или нескольких находящихся в физиологическом состоянии тканях, путем обеспечения нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы описываемого в данном документе формата, при этом молекула воздействует на (i.) мишень, экспрессируемую как в ассоциированной с заболеванием, так и в находящейся в физиологическом состоянии ткани, и (ii.) дополнительную мишень, которая ассоциирована с заболеванием, но не экспрессируется в находящейся в физиологическом состоянии ткани в соответствии с (i.), при этом способ предпочтительно позволяет избежать образования внутрибрюшных спаек и/или фиброза, если такой мишенью является MSLN.

[115] Предусматривается, что биспецифические антигенсвязывающая молекулы по настоящему изобретению обладают перекрестной реактивностью с, например, опухолеассоциированными антигенами яванского макака, такими как CDH3, MSLN, CD20, CD22, FLT3, CLL1 и EpCAM. В частности, в контексте настоящего изобретения предусматривается, что одна нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая антигенсвязывающая молекула может одновременно воздействовать на две мишени.

[116] В качестве альтернативы и помимо основного преимущества усиления селективности, как описано в данном документе, двойное нацеливание может смягчить эффекты отсутствия доступа к одной мишени, когда нацеливание на оставшуюся мишень может индуцировать достаточный остаточный эффект. Примерами являются (i) присутствие растворимой мишени, которая будет “маскировать” мишень на клетке-мишени, связывая антигенсвязывающую молекулу, что не позволяет оставшейся молекуле оказывать какой-либо терапевтический эффект, и (ii) потеря антигена (снижение экспрессии мишени на клетке-мишени) как движущий фактор уклонения опухоли.

[117] Например, нацеливающаяся на несколько мишеней антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению, такая как конструкция, направленная против MSLN в качестве TAA1 и CDH3 в качестве TAA2, подходит для применения в лечении, уменьшении интенсивности проявлений или предупреждении рака, в частности рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы легкого, карциномы головы и шеи, первичной или вторичной опухоли ЦНС, первичной или вторичной опухоли головного мозга, первичной лимфомы ЦНС, опухолей позвоночной оси, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, адренокортикального рака, карциномы пищевода, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака яичников, NSCLC (немелкоклеточного рака легкого), SCLC (мелкоклеточного рака легкого), рака эндометрия, рака шейки матки, рака матки, переходно-клеточной карциномы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, кожной или внутриглазной меланомы, рака печени, рака желчных протоков, рака желчного пузыря, рака почки, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, колоректального и двенадцатиперстной кишки), рака тонкой кишки, рака желчных протоков, рака уретры, почечно-клеточной карциномы, карциномы эндометрия, рака щитовидной железы, рака яичка, плоскоклеточного рака кожи, меланомы, рака желудка, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, остеосаркомы, мезотелиомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, хронического или острого лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лимфоцитарных лимфом, множественной миеломы, фибросаркомы, нейробластомы, ретинобластомы и саркомы мягких тканей.

[118] В контексте настоящего изобретения особенно предусматривается, что нацеливающаяся на несколько мишеней антигенсвязывающая молекула, которая предпочтительно воздействует на два разных поверхностных антигена клетки-мишени, тем самым является очень специфичной в отношении своей клетки-мишени и, следовательно, предпочтительно безопасной при ее терапевтическом применении. Эффективность в отношении ингибирования роста опухоли была продемонстрирована in vivo на мышиной модели.

[119] Предпочтительными поверхностными антигенами клетки-мишени в контексте настоящего изобретения являются MSLN, CDH3, FLT3, CLL1, EpCAM, CD20 и CD22. Как правило, поверхностными антигенами клетки-мишени в контексте настоящего изобретения являются опухолеассоциированные антигены (TAA). В-лимфоцитарный

антиген CD20 или CD20 экспрессируется на поверхности всех B-клеток, начиная с про-B фазы (CD45R+, CD117+), и его концентрация постепенно увеличивается до созревания. CD22 или кластер дифференцировки-22 представляет собой молекулу, принадлежащую к семейству лектинов SIGLEC. Он обнаруживается на поверхности зрелых B-клеток и в меньшей степени на некоторых незрелых B-клетках. Fms-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3) также известна как антиген кластера дифференцировки 135 (CD135), тирозинпротеинкиназа рецепторного типа FLT3 или фетальная печеночная киназа-2 (Flk2). FLT3 представляет собой цитокиновый рецептор, который относится к классу III рецепторных тирозинкиназ. CD135 является рецептором для цитокина, представляющего собой лиганд Flt3 (FLT3L). Ген FLT3 часто является мутированным при остром миелоидном лейкозе (AML). Рецептор, подобный лектинам C-типа (CLL1), также известен как CLEC12A или как MICL. Он содержит мотив ITIM в цитоплазматическом хвосте, который может ассоциироваться с сигнальными фосфатазами SHP-1 и SHP-2. MICL человека экспрессируется в виде мономера преимущественно на миелоидных клетках, включая гранулоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, и ассоциирован с AML. Мезотелин (MSLN) представляет собой белок с молекулярной массой 40 кДа, который экспрессируется в мезотелиальных клетках и сверхэкспрессируется в некоторых опухолях у человека. Кадгерин-3 (CDH3), также известный как P-кадгерин, является кальций-зависимым гликопротеином межклеточной адгезии, состоящим из пяти внеклеточных кадгериновых повторов, трансмембранной области и высококонсервативного цитоплазматического хвоста. Он ассоциирован с некоторыми типами опухолей. Молекула адгезии эпителиальных клеток (EpCAM) представляет собой трансмембранный гликопротеин, опосредующий Ca2+-независимую гомотипическую межклеточную адгезию в эпителии. EpCAM обладает онкогенным потенциалом и, по-видимому, играет роль в опухолеобразовании и метастазировании карцином.

[120] Кроме того, в контексте настоящего изобретения необязательно, но преимущественно предусматривается, что нацеливающаяся на несколько мишеней антигенсвязывающая молекула обеспечена спейсером, предпочтительно глобулярной белковой структурой, такой как scFc-домен, который также увеличивает период полужизни молекулы и позволяет выполнять внутривенное введение дозы, которое осуществляется только один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или даже один раз в четыре недели или менее часто.

[121] Для определения эпитопа(-ов) предпочтительных нацеливающихся на несколько мишеней антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению, направленных, например, на эпитоп CDH3, MSLN или CD20, проводили картирование, как описано в данном документе. Предпочтительные биспецифические антигенсвязывающие молекулы, имеющие связывающий мишень элемент для CD20, направлены на все из эпитопных кластеров, представляющих собой E1A, E2B и E2C. Под эпитопным кластером в данном документе понимается участок аминокислот (как

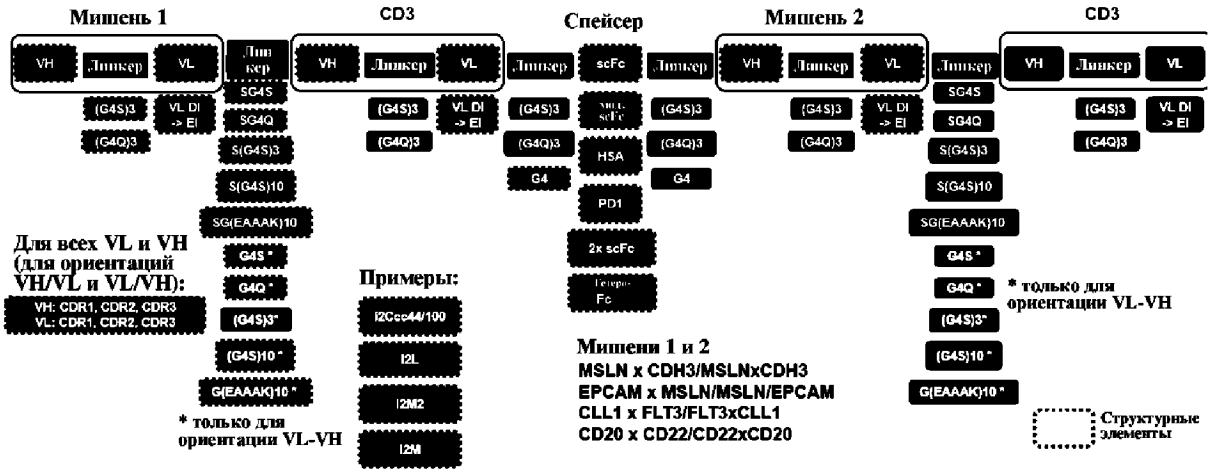
раскрыто в данном документе и определено их положением согласно Kabat) в пределах мишени (как раскрыто в данном документе и определено их положением согласно Kabat), при этом с этой мишенью в целом связывающий мишень элемент нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы, как описано в данном документе, по существу перестает связываться, если указанный участок аминокислот мишени из организма человека подвергнут замене на соответствующий участком аминокислот мишени из организма мыши. Поэтому указанный способ определения эпитопных кластеров понимается в данном документе как анализ мышиной химерной последовательности. Способ был описан, например, Münz et al. Cancer Cell International 2010, 10:44, и он был применен, как подробно описано в примерах в отношении CDH3 и MSLN.

[122] Предпочтительным эпитопным кластером является D4B для CDH3, как описано в данном документе, и E1 для MSLN, как описано в данном документе. Проиллюстрированные в примерах, расхождения в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению (по сравнению с сопоставимыми нацеливающимися на одну мишень биспецифическими антигенсвязывающими молекулами), как правило, являются еще большими и, следовательно, более предпочтительно, если связывающий мишень MSLN элемент воздействует на эпитопный кластер E1, и если связывающий мишень CDH3 элемент воздействует на эпитопный кластер D4B. Хотя воздействие на другие эпитопные кластеры также приводит к удивительно большим расхождениям в селективности и ассоциированным с этим преимуществам с точки зрения эффективности и переносимости/безопасности, расхождения в селективность являются особенно высокими и, таким образом, предпочтительны для молекул, содержащих связывающие мишень элементы, которые воздействуют на E1 и D4B. Такие молекулы предусматривают, например, молекулу со связывающим мишень MSLN элементом, содержащим CDR H1-H3 под SEQ ID NO 774-776 и CDR L1-L3 под 777-779 (и соответствующие VH и VL под 780 и 781), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 782-784 и CDR L1-L3 под 785-787 (и соответствующие VH и VL под 788 и 789), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 806-808 и CDR L1-L3 под 809-811 (и соответствующие VH и VL под 812 и 813), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 838-840 и CDR L1-L3 под 841-843 (и соответствующие VH и VL под 844 и 845), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 862-864 и CDR L1-L3 под 865-867 (и соответствующие VH и VL под 868 и 869), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 894-896 и CDR L1-L3 под 897-899 (и соответствующие VH и VL под 900 и 901), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 950-952 и CDR L1-L3 под 953-955 (и соответствующие VH и VL под 956 и 957), CDR H1-H3 под SEQ ID NO 1030-1032 и CDR L1-L3 под 1033-1035 (и соответствующие VH и VL под 1036 и 1037) или CDR H1-H3 под SEQ ID NO 86-88 и CDR L1-L3 под 89-91 (и соответствующие VH под 92 и VL под 93 или 94). Предпочтительный пример связывающего CDH3 элемента, связывающегося с предпочтительным эпитопным кластером DB4, содержит CDR H1-H3 под SEQ ID NO 194, 432 и 196 и CDR L1-L3 под 197-199 (и соответствующие VH и VL под 433 и 200).

Следующим связывающим мишень элементом, который предпочтительно связывается с предпочтительным эпитопным кластером D4B, является, например, идентифицированный в данном документе как CH3 15-E11 CC и CH3 24-D7 CC.

[123] Особенно неожиданным стало то, что нацеливающаяся на несколько мишеней антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению способна связываться, предпочтительно одновременно, с двумя разными мишенями. В данном документе было продемонстрировано одновременное связывание для нескольких мишеней. Однако это является неожиданным, учитывая обычно имеющееся типичное расстояние между мишенями. Например, CD20 содержит два небольших внеклеточных домена размером всего 6 а.к. и 47 а.к. Напротив, CD22 содержит внеклеточный домен длиной 7 Ig-доменов, характеризующийся размером 676 а.к. Однако, несмотря на значительно отличающийся внеклеточный размер и организацию, нацеливающаяся на несколько мишеней антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению может успешно воздействовать на оба TAA CD20 и CD22 в одно и то же время, обеспечивая преимущества в виде повышенной эффективности и меньшей токсичности.

[124] Иллюстративное общее расположение предпочтительных "структурных элементов" VH и VL связывающего мишень и CD3 элемента соответственно, а также предпочтительных линкеров и спейсеров, все из которых раскрыты в данном документе, которые совместно образуют нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, может быть обобщено следующим образом:



[125] В контексте настоящего изобретения предусматривается, что предпочтительные нацеливающиеся на несколько мишеней антигенсвязывающие молекулы не только демонстрируют благоприятное соотношение цитотоксичности и аффинности, но и дополнительно демонстрируют достаточные характеристики стабильности для облегчения проведения манипуляций с ними на практике при составлении, хранении и введении указанных конструкций. Достаточная стабильность, например, характеризуется высоким содержанием мономера (т. е. неагрегированной и/или несвязанной нативной молекулы) после стандартного получения, как например по меньшей мере 65%, что определено с помощью препаративной эксклюзионной

хроматографии по размеру (SEC), более предпочтительно по меньшей мере 70% и еще более предпочтительно по меньшей мере 75%. Также измерялась мутность, например, при 340 нм оптическое поглощение при концентрации 2,5 мг/мл должно предпочтительно составлять 0,025 или меньше, более предпочтительно 0,020, например, с целью сделать вывод о фактическом отсутствии нежелательных агрегатов. Преимущественно, высокое содержание мономеров сохраняется после инкубации в стрессовых условиях, таких как замораживание/размораживание или инкубация при 37 или 40°C. Более того, нацеливающиеся на несколько мишеней антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению обычно имеют термостабильность, которая по меньшей мере сравнима или даже выше, чем таковая у биспецифических антигенсвязывающих молекул, которые имеют только один связывающий мишень домен, но в остальном содержат связывающий CD3 домен и увеличивающий время полужизни scFc-домен, т. е. являются структурно менее сложными. Для специалиста будет ожидаемым то, что более структурно сложная молекула на основе белка являлась менее подверженной термической и другой деградации, т. е. является менее термостабильной. Однако, неожиданным стало то, что имеет место обратное: нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению демонстрирует более высокую термостабильность, менее выраженное уменьшение количества мономеров после хранения, более высокий процент мономеров после трех циклов замораживания и размораживания и более высокую однородность белка, чем соответствующая нацеливающаяся на одну мишень биспецифическая антигенсвязывающая молекула, как раскрыто в данном документе.

[126] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая антигенсвязывающая молекула, содержащая все четыре таких домена. В предпочтительном варианте осуществления домены согласно (i.), (ii.), (iii.) и (iv.) расположены в ориентации от N до C (квадратный формат, см. фиг. 1A). Однако, в качестве альтернативы, нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая антигенсвязывающая молекула может иметь домены, расположенные в порядке (i), (ii.), (iv) и (iii.) (зеркальный формат, см. фиг. 1B), или (ii.), (i.), (iii.) и (iv.), или (ii.), (i.), (iv) и (iii.) в ориентации от N до C. Неожиданным является то, что все расположения, которые (a.) либо разделяют связывающий мишень и эффектор элемент любой из двух биспецифических структурных единиц, либо (b.) слишком близко приводят две биспецифические структурные единицы как таковые друг к другу, будут обеспечивать конструкции, которые демонстрируют сниженную способность к эффектам авидности применительно к предпочтительному расхождению в селективности, как описано в данном документе, между одно- и дважды положительными клетками-мишенями (см. фиг. 1C-F и K-L (последние в форме "V" и "A")).

[127] Термин "полипептид" понимается в данном документе как органический полимер, который содержит по меньшей мере одну непрерывную неразветвленную

аминокислотную цепь. В контексте настоящего изобретения аналогично предусматривается полипептид, содержащий более одной аминокислотной цепи. 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.

[128] Термин “антигенсвязывающий полипептид” по настоящему изобретению предпочтительно обозначает полипептид, который иммуноспецифично связывается со своей мишенью или антигеном. Обычно он содержит вариабельный участок тяжелой цепи (VH) и/или вариабельный участок легкой цепи (VL) антитела или содержит полученные из них домены. Полипептид по настоящему изобретению предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают иммуноспецифичное связывание мишени. Данное минимальное требование, например, может определяться как присутствие по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH), предпочтительно всех шести CDR. Антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой привлекающий Т-клетки полипептид-активатор, который, следовательно, может характеризоваться наличием трех или шести CDR либо в одном, либо в обоих связывающих доменах, и специалисту известно, где (в каком порядке) эти CDR расположены в пределах связывающего домена. Предпочтительно, “антигенсвязывающая молекула” в контексте настоящего изобретения понимается как “антигенсвязывающий полипептид”. В альтернативном варианте осуществления антигенсвязывающий полипептид по настоящему изобретению может быть аптамером.

[129] В качестве альтернативы, молекула в контексте настоящего изобретения представляет собой антигенсвязывающий полипептид, который соответствует “конструкции антитела”, которая, как правило, относится к молекуле, у которой структура и/или функция основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или целой молекуле иммуноглобулина. Антигенсвязывающая молекула, следовательно, способна к связыванию со своей конкретной мишенью или антигеном и/или она/они получена/получены из доменов вариабельного участка тяжелой цепи (VH) и/или вариабельного участка легкой цепи (VL) антитела или его фрагмента. Кроме того, домен, который связывается со своим партнером по связыванию по настоящему изобретению, понимается в данном документе как связывающий домен антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению. Как правило, связывающий домен в соответствии с настоящим изобретением предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают связывание мишени. Данное минимальное требование, например, может определяться как присутствие по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH-), предпочтительно всех шести CDR.

Альтернативным подходом для определения минимальных структурных требований к антителу является определение эпитопа антитела в пределах структуры специфической мишени соответственно, белкового домена белка-мишени, образующего участок эпитопа (эпитопный кластер), или путем указания специфического антитела, конкурирующего за эпитоп определенного антитела. Антитела, на которых основаны конструкции в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, моноклональные, рекомбинантные, химерные, деиммунизированные, гуманизированные и человеческие антитела.

[130] В контексте настоящего изобретения полипептид по настоящему изобретению особым образом связывается со своей соответствующей структурой-мишенью. Предпочтительно, полипептид по настоящему изобретению содержит один паратоп на связывающий домен, который “специфично или иммуноспецифично связывается с”, “(специфично или иммуноспецифично) распознает” или “(специфично или иммуноспецифично) взаимодействует со” своей соответствующей структурой-мишенью. В соответствии с настоящим изобретением это означает, что полипептид или его связывающий домен взаимодействует или (иммуно)специфично взаимодействует с данным эпитопом на молекуле-мишени (антигене) и CD3 соответственно. 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 видов связывающий домен, который (иммуно)специфично связывается со своей мишенью (например, мишенью из организма человека), может, однако, перекрестно реагировать с гомологичными молекулами-мишенями из организма представителей других видов (например, отличных от человека приматов). Следовательно, термин “специфичное/иммуноспецифичное связывание“ может предусматривать связывание связывающего домена с эпитопами и/или структурно родственными эпитопами более чем одного вида. Термин "(иммуно)селективно связывается" исключает связывание со структурно родственными эпитопами.

[131] Связывающий домен антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению может, например, содержать вышеуказанные группы CDR. Предпочтительно CDR расположены в каркасном участке вариабельного участка легкой цепи (VL) антитела и вариабельного участка тяжелой цепи (VH) антитела; однако оно необязательно должно содержать оба участка. Fd-фрагменты, например, имеют два участка VH и часто сохраняют в некоторой мере антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Дополнительные примеры формата фрагментов антител, вариантов антител или связывающих доменов включают (1) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент с доменами VL, VH, CL и CH1; (2) $F(ab')_2$-фрагмент, бивалентный фрагмент с двумя Fab-фрагментами, соединенными дисульфидным

мостиком в шарнирной области; (3) Fd-фрагмент с двумя доменами VH и CH1; (4) Fv-фрагмент с доменами VL и VH из одного плеча антитела, (5) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546), который имеет домен VH; (6) выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR), и (7) одноцепочечный Fv (scFv), причем последний является предпочтительным (например, получен из библиотеки scFv). Примеры вариантов осуществления антигенсвязывающих молекул по 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.

[132] Также в определения “связывающий домен” или “домен, который связывает” попадают фрагменты полноразмерных антител, такие как VH, VHH, VL, (s)dAb, Fv, Fd, Fab, Fab', F(ab')2 или “r IgG” (“полуантитело”). Антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению могут также содержать модифицированные фрагменты антител, также называемые вариантами антител, такие как scFv, ди-scFv или би(с)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежка, scFab, Fab_2, Fab_3, диатела, одноцепочечные диатела, тандемные диатела (Tandab), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, “мультитела”, такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела или антитела с одним вариабельным доменом, содержащие только один вариабельный домен, который может представлять собой VHH, VH или VL, которые специфично связывают антиген или эпитоп независимо от других V-участков или доменов. Как правило, связывающий домен по настоящему изобретению содержит паратоп, который способствует связыванию с его партнером по связыванию.

[133] В контексте данного документа термины "одноцепочечный Fv", "одноцепочечные антитела" или "scFv" относятся к содержащим одну полипептидную цепь фрагментам антител, которые содержат вариабельные участки как из тяжелой, так и из легкой цепей, но в которых отсутствуют константные участки. Обычно одноцепочечное антитело дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который обеспечивает возможность образования необходимой структуры, которая позволяет связывать антиген. Одноцепочечные антитела подробно обсуждаются Pluckthun в Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994). Известны различные способы создания одноцепочечных антител, включая описанные в патентах США №№ 4694778 и 5260203; публикации международной патентной заявки № WO 88/01649; Bird (1988) Science 242:423-442; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Ward et al. (1989) Nature 334:54454; Skerra et al. (1988) Science 242:1038-1041. В конкретных вариантах осуществления одноцепочечные антитела также могут быть биспецифическими, мультиспецифическими, человеческими и/или гуманизированными и/или синтетическими.

[134] 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 (VL) цепей. Каждый связывающий домен молекулы по настоящему изобретению предусматривает наличие паратопа, содержащего набор из 6 определяющих комплементарность областей (петель CDR), при этом три из которых содержатся в пределах полученной из антитела последовательности VH и VL соответственно.

[135] Более того, определение термина “антигенсвязывающая молекула” включает предпочтительно поливалентные/мультивалентные конструкции и, таким образом, биспецифические молекулы, где “биспецифические” означает, что они специфично связываются с двумя типами клеток, которые содержат отличающиеся антигенные структуры, т. е. с клеткой(-ами)-мишенью(-ями) и эффекторной(-ыми) клеткой(-ами). Поскольку антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению предпочтительно являются нацеливающимися на несколько мишеней, они обычно также являются поливалентными/мультивалентными молекулами, т. е. они специфично связывают более чем две антигенные структуры, предпочтительно предусматривая четыре разных связывающих домена в контексте настоящего изобретения, которые представляют собой два связывающих мишень домена и два связывающих CD3 домена. Термин “нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая антигенсвязывающая молекула” включает термины “нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая привлекающая Т-клетки молекула-активатор” и “нацеливающийся на несколько мишеней биспецифический привлекающий Т-клетки полипептид-активатор (MBiTEP)”. Предпочтительной “нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулой” является “нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая привлекающая Т-клетки молекула-активатор” или “нацеливающийся на несколько мишеней биспецифический привлекающий Т-клетки полипептид-активатор (MBiTEP)”. Термин “нацеливающаяся на несколько мишеней биспецифическая привлекающая Т-клетки молекула-активатор” подразумевает включение термина “нацеливающийся на несколько мишеней биспецифический привлекающий Т-клетки полипептид-активатор”. Более того, определение термина “антигенсвязывающая молекула” включает молекулы, состоящие только из одной полипептидной цепи, а также молекулы, состоящие из более чем одной полипептидной цепи, цепи которых могут быть либо идентичными (гомодимеры, гомотримеры или гомоолигомеры), либо разными (гетеродимер, гетеротример или гетероолигомер). В таких молекулах, содержащих более чем одну полипептидную цепи, т. е. обычно две цепи, эти цепи, как правило, присоединены друг к другу в виде гетеродимеров посредством связывания заряженных пар, например, в пределах элемента гетеро-Fc, который служит в качестве спейсера и фрагмента, увеличивающего время полужизни, между двумя биспецифическими структурными единицами, описанными в данном документе. Примеры определенных

выше антигенсвязывающих молекул, например, молекул на основе антител и их вариантов или производных описаны, помимо прочего, в Harlow and Lane, Antibodies a laboratory manual, CSHL Press (1988), и Using Antibodies: a laboratory manual, CSHL Press (1999), Kontermann and Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2nd ed. 2010, и Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009.

[136] Используемый в данном документе термин “биспецифическая” относится к антигенсвязывающей молекуле, которая является “по меньшей мере биспецифической”, т. е. она воздействует на два разных типа клеток, т. е. клетки-мишени и эффекторные клетки, и содержит по меньшей мере первый и третий связывающие домены и второй и четвертый связывающие домены, при этом по меньшей мере два связывающих домена связываются с двумя антигенами или мишенями, выбранными предпочтительно из CD20, CD22, FLT3, MSLN, CDH3, CLL1 и EpCAM, а другие два связывающих домена той же молекулы связываются с другим антигеном (в данном случае CD3) на эффекторной клетке, как правило, на Т-клетке. Соответственно, антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению обладают специфичностями в отношении по меньшей мере двух различных антигенов или мишеней. Например, два домена предпочтительно не связываются с внеклеточным эпитопом CD3e одного или нескольких видов, как описано в данном документе.

[137] Термин “поверхностный антиген клетки-мишени” относится к антигенной структуре, которая экспрессируется клеткой и которая присутствует на клеточной поверхности, так что она является доступной для антигенсвязывающей молекулы, описанной в данном документе. Предпочтительным поверхностным антигеном клетки-мишени в контексте настоящего изобретения является опухолеассоциированный антиген (TAA). Он может являться белком, предпочтительно внеклеточной частью белка, или углеводной структурой, предпочтительно углеводной структурой белка, такой как гликопротеин. Предпочтительно он является опухолевым антигеном. Термин “биспецифическая антигенсвязывающая молекула” по настоящему изобретению также охватывает биспецифические нацеливающиеся на несколько мишеней антигенсвязывающие молекулы, такие как нацеливающиеся на три мишени антигенсвязывающие молекулы, при этом последние содержат три связывающих домена, или конструкции с более чем тремя (например, четырьмя, пятью…) типами специфичности.

[138] Предпочтительной в контексте настоящего изобретения является молекула, которая является “нацеливающейся на несколько мишеней”, что в данном документе понимается как “нацеливающаяся на по меньшей мере две мишени (например, TAA) на молекулу по настоящему изобретению, как правило, на клетку-мишень”. В этом отношении нацеливающаяся на несколько мишеней молекула, такая как антигенсвязывающая молекула, является специфичной в отношении двух, как правило, идентичных, эффекторных структур на эффекторной клетке, таких как CD3, более предпочтительно CD3 эпсилон (CD3e, который предусматривается при каждой ссылке на

“CD3” в настоящем изобретении), и по меньшей мере двух поверхностных антигенов клетки-мишени. Указанная специфичность обеспечивается соответствующими связывающими доменами, как определено в данном документе. Как правило, “нацеливающаяся на несколько мишеней” относится к молекуле, которая является специфичной в отношении по меньшей мере двух (предпочтительно разных) поверхностных антигенов клетки-мишени (например, TAA),что придает предпочтительные свойства нацеливающейся на несколько мишеней антигенсвязывающей молекуле по настоящему изобретению, а именно уменьшение риска потери антигена и повышение селективности, т. е. селективности в отношении уничтожения клеток-мишеней, которые коэкспрессируют мишени, для которых молекула по настоящему изобретению имеет связывающие домены, и которые являются клетками-мишенями, ассоциированными с заболеванием. Таким образом, терапевтическое окно молекулы по настоящему изобретению увеличивается по сравнению с нацеливающимися на одну мишень биспецифическими молекулами, что обычно приводит к более высокой переносимости лекарственного средства, как продемонстрировано в данном документе.

[139] Привлекающая Т-клетки антигенсвязывающая молекула-активатор, например, одноцепочечный полипептид, по настоящему изобретению предпочтительно является биспецифической, под чем в данном документе понимается, что она обычно содержит один домен, связывающийся с по меньшей мере одним антигеном-мишенью, и другой домен, связывающийся с CD3. Следовательно, она не встречается в природе и заметно отличается по своей функции от встречающихся в природе продуктов. Полипептид по настоящему изобретению, следовательно, является искусственным “гибридным” полипептидом, содержащим по меньшей мере два разных связывающих домена с разными специфичностями, и, таким образом, является биспецифическим. Биспецифические антигенсвязывающие молекулы можно получить посредством разнообразных способов, включающих слияние гибридом или связывание Fab'-фрагментов. См., например, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990).

[140] По меньшей мере четыре связывающих домена и вариабельные домены (VH/VL) антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, как правило, содержат пептидные линкеры (спейсерные пептиды). Термин “пептидный линкер” в соответствии с настоящим изобретением включает аминокислотную последовательность, с помощью которой аминокислотные последовательности одного (вариабельного и/или связывающего) домена и другого (вариабельного и/или связывающего) домена антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению соединены друг с другом. Пептидный линкер между первым и вторым связывающими доменами и третьим и четвертым доменами, где первый и третий домены предпочтительно способны связываться одновременно с двумя мишенями, которые предпочтительно являются разными мишенями (например, TAA1 и TAA2), предпочтительно находящимися на одной и той же клетке, предпочтительно является гибким и имеет ограниченную длину, например, 5, 6, 7,8,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,17 или 18 аминокислот. Пептидные линкеры

также можно использовать для слияния спейсера с другими доменами антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению. Важной технической характеристикой такого пептидного линкера является то, что у него отсутствует полимеризационная активность. К подходящим пептидным линкерам относятся описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или WO 88/09344. Пептидные линкеры также можно использовать для присоединения других доменов, или модулей, или участков (таких как домены, увеличивающие время полужизни) к антигенсвязывающей молекуле по настоящему изобретению. Однако, как правило, линкер между первым и вторым связывающими мишень доменами отличается от внутреннего линкера связывающего элемента, который связывает VH и VL в пределах связывающего мишень домена. Указанное отличие заключается в том, что линкер между первым и вторым связывающими доменами имеет на одну аминокислоту больше, чем внутренний линкер связывающего элемента, например, шесть и пять аминокислот соответственно, как например SGGGGS по сравнению с GGGGS. Это одновременно придает удивительную гибкость и стабильность при нахождении в формате специфической антигенсвязывающей молекулы, как описано в данном документе. Спейсер (или синонимично спейсерная структурная единица) между двумя биспецифическими структурными единицами, как описано в данном документе, является конкретным вариантом осуществления линкера, поскольку спейсер также функционирует как линкер, так как он способствует связыванию двух биспецифических структурных единиц с предпочтительным обеспечением построения по меньшей мере одной непрерывной полипептидной цепи, содержащей четыре связывающих домена или их части. Однако, в дополнение, спейсер функционирует как структурная единица, которая обеспечивает стерическое разнесение двух биспецифических структурных единиц. Соответственно, спейсер в контексте настоящего изобретения является конкретным вариантом осуществления линкера, который вместе с двумя дополнительными короткими и гибкими линкерами на каждом конце способствует связыванию двух связывающих доменов (двух разных биспецифических структурных единиц), но прежде всего обеспечивает их разнесение таким образом, что две биспецифические структурные единицы могут преимущественно действовать, как описано в данном документе, например, проявлять неожиданно высокое расхождение в селективности.

[141] Антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой “антигенсвязывающие молекулы, полученные in vitro”. Этот термин относится к антигенсвязывающей молекуле в соответствии с определением выше, где весь вариабельный участок или его часть (например, по меньшей мере один CDR) получен в ходе отбора на неиммунных клетках, например, с помощью фагового дисплея in vitro, белкового чипа или любого другого способа, в котором последовательности-кандидаты можно тестировать в отношении их способности к связыванию с антигеном. Предпочтительно этот термин исключает последовательности, созданные исключительно путем геномной перестройки в иммунной клетке животного.

“Рекомбинантное антитело” представляет собой антитело, полученное с применением технологии рекомбинантной ДНК или генной инженерии.

[142] Термин “моноклональное антитело” (mAb) или моноклональное антитело, из которого получена антигенсвязывающая молекула, используемая в данном документе, относится к антителу, полученному из популяции по сути однородных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризаций, амидирований), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими, будучи направленными в отношении одного антигенного участка или одной детерминанты на антигене, в отличие от препаратов на основе традиционных (поликлональных) антител, которые, как правило, содержат различные антитела, направленные в отношении различных детерминант (или эпитопов). В дополнение к их специфичности, моноклональные антитела имеют преимущество в том, что они синтезируются гибридомой в культуре, не загрязненной другими иммуноглобулинами. Модификатор “моноклональный” указывает на природу антитела как получаемого из по сути однородной популяции антител и его не следует толковать как подразумевающий необходимость получения антитела любым конкретным способом.

[143] 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 гибридомного способа, впервые описанного в Koehler et al., Nature, 256: 495 (1975), или можно получать с помощью способов рекомбинантных ДНК (см., например, патент США № 4816567). Примеры дополнительных методик получения человеческих моноклональных антител включают методику триомы, методику человеческой B-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).

[144] Гибридомы затем можно подвергать скринингу с применением стандартных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и анализ, основанный на поверхностном плазмонном резонансе, например Biacore™, для идентификации одной или нескольких гибридом, продуцирующих антитело, специфично связывающееся с определенным 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 использовать для повышения эффективности фаговых антител, связывающихся с эпитопом поверхностного антигена клетки-мишени, (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13).

[145] Другой иллюстративный способ получения моноклональных антител

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).

[146] 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 создавать линии мышей с дефицитом продуцирования антитела мыши, имеющего крупные фрагменты локусов генов Ig (иммуноглобулина) человека. С помощью гибридомной технологии можно получать и отбирать антиген-специфичные моноклональные антитела, получаемые из генов с требуемой специфичностью. См., например, XENOMOUSE™, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096 и WO 96/33735.

[147] Моноклональное антитело можно получить от отличного от человека животного, а затем можно получить модифицированное, например, гуманизированное, деиммунизированное, химерное, антитело с применением методик рекомбинантных ДНК, известных из уровня техники. Примеры модифицированных антигенсвязывающих молекул включают гуманизированные варианты антител, отличных от человеческих, антитела "с созревшей аффинностью" (см., например, Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)) и мутантные антитела с измененной эффекторной функцией(функциями) (см., например, патент США 5648260, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. и Little (2009), loc. cit.).

[148] 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 возрастающими показателями аффинности. Аналогично природному образцу, созревание аффинности in vitro основано на принципах мутации и селекции. Созревание аффинности in vitro с успехом было применено для оптимизации антител, антигенсвязывающих молекул и фрагментов антител. Случайные мутации внутри CDR вводятся с применением ионизирующего излучения, химических мутагенов или ПЦР с внесением ошибок. Кроме того, генетическое разнообразие может быть увеличено путем шаффлинга цепей. Два или три цикла мутации и селекции с применением таких спообов дисплея, как фаговый дисплей, обычно приводят к появлению фрагментов антител с аффинностями в низком наномолярном диапазоне.

[149] Предпочтительный тип варианта антигенсвязывающих молекул с заменами аминокислот предусматривает замену одного или нескольких остатков гипервариабельного участка родительского антитела (например, гуманизированного или человеческого антитела). Как правило, полученные в результате варианты, отобранные для дополнительной разработки, должны иметь улучшенные биологические свойства

относительно родительского антитела, из которого они получены. Удобный способ создания таких вариантов с заменами включает созревание аффинности с применением фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельного участка (например, 6-7 сайтов) подвергают мутациям с получением всех возможных аминокислотных замен в каждом участке. Варианты антител, полученные таким образом, представлены в моновалентном виде на частицах нитевидного фага в виде молекул слияния с продуктом гена III M13, упакованных в каждой частице. Затем фаг-дисплейные варианты подвергают скринингу в отношении их биологической активности (например, аффинности связывания), как раскрыто в данном документе. Чтобы определить кандидатные участки гипервариабельного участка для проведения модификации, можно проводить аланин-сканирующий мутагенез для определения остатков гипервариабельного участка, которые вносят существенный вклад в связывание антигена. В качестве альтернативы или дополнительно может быть полезным проведение анализа кристаллической структуры комплекса антиген-антитело для идентификации точек контакта между связывающим доменом и, например, CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CDH3, MSLN, CLL1 или EpCAM человека. 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 антитела с превосходящими свойствами в одном или нескольких релевантных анализах можно отбирать для дальнейшей разработки.

[150] Моноклональные антитела и антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению, в частности, включают “химерные” антитела (иммуноглобулины), в которых часть 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(-ей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из другого биологического вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител при условии, что они проявляют требуемую биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Химерные антитела, представляющие интерес, в данном документе включают “приматизированные” антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельных доменов, полученные от отличного от человека примата (например, мартышковой обезьяны, человекообразной обезьяны и т. п.), и последовательности константных участков человека. Были описаны разнообразные подходы к получению химерных антител. См., например, Morrison et al., Proc. Natl. Acad. ScL 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.

[151] Антитело, антигенсвязывающая молекула, фрагмент антитела или вариант антитела можно также модифицировать путем специфической делеции Т-клеточных

эпитопов человека (способом, называемым "деиммунизация") посредством способов, раскрытых, например, в WO 98/52976 или WO 00/34317. Вкратце, вариабельные домены тяжелой и легкой цепей антитела можно анализировать в отношении наличия пептидов, которые связываются с MHC класса II; эти пептиды представляют потенциальные Т-клеточные эпитопы (по определению 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 MHC класса II, как описано в WO 98/52976 и WO 00/34317. Эти мотивы связываются с любым из 18 основных DR-аллотипов MHC класса II и, таким образом, составляют потенциальные Т-клеточные эпитопы. Выявленные потенциальные Т-клеточные эпитопы можно устранить посредством замены небольшого количества аминокислотных остатков в вариабельных доменах или предпочтительно посредством одиночных аминокислотных замен. Обычно производят консервативные замены. Часто, но не исключительно, может использоваться аминокислота, обычно присутствующая в данном положении в последовательностях антител зародышевой линии человека. Последовательности зародышевой линии человека раскрыты, например, в Tomlinson, et al. (1992) J. MoI. 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 представляет исчерпывающую директорию последовательностей вариабельных участков иммуноглобулина человека (составлена Tomlinson, LA. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Кембридж, Великобритания). Эти последовательности можно применять в качестве источника человеческих последовательностей, например, для каркасных участков и CDR. Также можно использовать консенсусные человеческие каркасные участки, например, описанные в патенте США № 6300064.

[152] “Гуманизированные” антитела, антигенсвязывающие молекулы, их варианты или фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')2 или другие антигенсвязывающие последовательности антител) представляют собой антитела или иммуноглобулины преимущественно с последовательностями человека, которые предусматривают минимальную(-ые) последовательность(-и), полученную(-ые) из иммуноглобулина, отличного от иммуноглобулина человека. Гуманизированные антитела по большей части представляют собой иммуноглобулины человека (антитело-реципиент), в которых остатки из гипервариабельного участка (также CDR) реципиента заменены остатками из гипервариабельного участка антитела от отличных от человека (например, грызуна) видов (антитело-донор), такого как мышь, крыса, хомяк или кролик, которое обладает требуемой специфичностью, аффинностью и способностью к связыванию. В некоторых случаях остатки Fv каркасного участка (FR) иммуноглобулина человека замещены соответствующими остатками, не являющимися человеческими. Кроме того, используемые в данном документе “гуманизированные антитела” также могут содержать

остатки, которые не выявлены ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Эти модификации производят для дополнительного улучшения и оптимизации эффективности антител. Гуманизированное антитело также может содержать по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, из человеческого иммуноглобулина. 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).

[153] Гуманизированные антитела или их фрагменты можно создавать путем замены последовательностей вариабельного домена Fv, не участвующих непосредственно в связывании с антигеном, эквивалентными последовательностями вариабельных доменов Fv человека. Иллюстративные способы создания гуманизированных антител или их фрагментов представлены в Morrison (1985) Science 229:1202-1207; Oi et al. (1986) BioTechniques 4:214; и в US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 5859205 и US 6407213. Эти способы включают выделение последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих целые вариабельные домены Fv иммуноглобулина или их части из по меньшей мере одной тяжелой или легкой цепей, 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. Рекомбинантную ДНК, кодирующую молекулу гуманизированного антитела, можно затем клонировать в подходящий вектор экспрессии.

[154] Гуманизированные антитела также можно получать, используя 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 прививания CDR, который можно применять для получения гуманизированных антител, описанных в данном документе (патент США № 5225539). Каждый CDR конкретного антитела человека может быть по меньшей мере частично заменен CDR, не являющимся CDR человека, или только некоторые CDR могут быть заменены CDR, не являющимися CDR человека. Необходимо только заменить количество CDR, требующееся для связывания гуманизированного антитела с предварительно определенным антигеном.

[155] Гуманизированное антитело можно оптимизировать путем введения консервативных замен, замен консенсусными последовательностями, замен остатками из конфигурации зародышевой линии и/или 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 239 400).

[156] Термины "человеческое антитело", “человеческая антигенсвязывающая молекула” и “человеческий связывающий домен” предусматривают антитела, антигенсвязывающие молекулы и связывающие домены с областями антител, такими как вариабельная и константная области или домены, которые в существенной степени

соответствуют последовательностям иммуноглобулина зародышевой линии человека, известным из уровня техники, включая, например, описанные Kabat et al. (1991) (loc. cit.). Человеческие антитела, антигенсвязывающие молекулы или связывающие домены по настоящему изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, в результате мутаций, вводимых посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза in vitro или посредством соматической мутации in vivo), например в CDR, и, в частности, в CDR3. Человеческие антитела, антигенсвязывающие молекулы 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. Используемое в данном документе определение человеческих антител, антигенсвязывающих молекул и связывающих доменов также предусматривает полностью человеческие антитела, 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. Предпочтительно “полностью человеческое антитело” не содержит аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека.

[157] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению являются “выделенными” или “по сути чистыми” антигенсвязывающими молекулами. "Выделенные" или "по сути чистые", применяемые для описания антигенсвязывающих молекул, раскрытых в данном документе, означают антигенсвязывающую молекулу, которая была идентифицирована, отделена и/или извлечена из компонента ее среды получения. Предпочтительно антигенсвязывающая молекула не связана или по сути не связана со всеми остальными компонентами ее среды получения. Примеси в среде, в которой происходит продуцирование, такие как образующиеся из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой материалы, которые, как правило, мешают диагностическому или терапевтическому применению полипептида, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. Например, антигенсвязывающие молекулы могут составлять по меньшей мере приблизительно 5% или по меньшей мере приблизительно 50% по весу от общего белка в заданном образце. Понятно, что выделенный белок может составлять от 5% до 99,9% по весу от общего содержания белка в зависимости от обстоятельств. Полипептид можно получать в существенно большей концентрации посредством применения индуцируемого промотора или промотора, обеспечивающего высокий уровень экспрессии, так, чтобы он продуцировался при повышенных уровнях концентрации. Данное определение предусматривает получение антигенсвязывающей молекулы в широком ряде организмов и/или клеток-хозяев, которые известны из уровня техники. В предпочтительных вариантах осуществления антигенсвязывающую молекулу будут очищать (1) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков

N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности, используя секвенатор с вращающимся стаканом, или (2) до однородности посредством SDS-PAGE в невосстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением красителя кумасси синего или, предпочтительно, серебра. Обычно, однако, выделенная антигенсвязывающая молекула будет получена посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

[158] Термин "связывающий домен" применительно к настоящему изобретению характеризует домен, который (специфично) связывается с/взаимодействует с/распознает указанный эпитоп-мишень или указанный сайт-мишень на молекулах-мишенях (антигенах), например, CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, MSLN или EpCAM и CD3 соответственно. Структура и функция, как правило, первого и третьего или второго и четвертого связывающих доменов (распознающих например, CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, MSLN или EpCAM) и предпочтительно также структура и/или функция связывающего эффектор домена (как правило, второго и четвертого или первого и третьего связывающих доменов, распознающих CD3) основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или целой молекулы иммуноглобулина и/или являются полученными из доменов вариабельного участка тяжелой цепи (VH) и/или вариабельного участка легкой цепи (VL) антитела или его фрагмента. Предпочтительно связывающий(-ие) поверхностный(-ые) антиген(-ы) клетки-мишени домен(-ы) характеризуется/характеризуются наличием трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Связывающий эффектор (как правило, CD3) домен предпочтительно также предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают связывание мишени. Более предпочтительно второй связывающий домен содержит по меньшей мере три CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или три CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Подразумевается, что первый и/или второй связывающий домен получают или могут быть получены с помощью способов фагового дисплея или скрининга библиотек, а не путем прививания последовательностей CDR из уже существующего (моноклонального) антитела в каркас.

[159] В соответствии с настоящим изобретением связывающие домены имеют форму одного или нескольких полипептидов. Такие полипептиды могут содержать белковые части и небелковые части (например, химические линкеры или химические перекрестно-сшивающие средства, такие как глутаральдегид). "Белки" (в том числе их фрагменты, предпочтительно биологически активные фрагменты, и пептиды, обычно имеющие менее 30 аминокислот) содержат две или более аминокислот, соединенных друг с другом ковалентной пептидной связью (с образованием в результате цепи аминокислот).

[160] Термин "полипептид", применяемый в данном документе, описывает группу молекул, содержащих обычно более 30 аминокислот. Полипептиды могут дополнительно образовывать мультимеры, такие как димеры, тримеры и высшие олигомеры, т. е. содержащие более одной молекулы полипептида. Молекулы полипептидов, образующие

такие димеры, тримеры и т. п., могут быть идентичными или неидентичными. Соответствующие структуры высшего порядка таких мультимеров, следовательно, называются гомо- или гетеродимерами, гомо- или гетеротримерами и т. п. Примером гетеромультимера является молекула антитела, которая в своей существующей в природе форме содержит две идентичные легкие полипептидные цепи и две идентичные тяжелые полипептидные цепи. Термины “пептид”, "полипептид" и "белок" также относятся к модифицированным естественным образом пептидам/полипептидам/белкам, где модификация проводится 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 ниже в данном документе.

[161] Предпочтительно связывающие домены, которые связываются с любым из CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN и EpCAM, и/или связывающие домены, которые связываются с CD3ε, являются человеческими связывающими доменами. Антитела и антигенсвязывающие молекулы, содержащие по меньшей мере один человеческий связывающий домен, позволяют избежать некоторых проблем, ассоциированных с антителами или антигенсвязывающими молекулами, которые содержат вариабельные и/или константные участки, отличные от человеческих, такие как участки, полученные от грызуна (например, мыши, крысы, хомяка или кролика). Присутствие таких белков, полученных из организма грызуна, может приводить к быстрому выведению антител или антигенсвязывающих молекул или может приводить к выработке иммунного ответа на антитело или антигенсвязывающую молекулу у пациента. Чтобы избежать применения, полученных из организма грызуна, антител или антигенсвязывающих молекул, можно создавать человеческие или полностью человеческие антитела/антигенсвязывающие молекулы путем введения в грызуна функциональных участков человеческого антитела так, чтобы у грызуна продуцировались полностью человеческие антитела.

[162] Возможность клонировать и воссоздавать локусы человека размером порядка миллиона пар оснований в дрожжевых искусственных хромосомах 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 пригодных моделей заболевания человека. Кроме того, применение такой технологии для замены мышиных 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.

[163] 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 антигенсвязывающие молекулы сведут к минимуму иммуногенные и аллергические ответы, присущие мышиным или полученным от мышей mAb, и, следовательно, повысят эффективность и безопасность вводимых антител/антигенсвязывающих молекул. Можно ожидать, что применение полностью человеческих антител или антигенсвязывающих молекул обеспечит существенное преимущество в лечении хронических и рецидивирующих заболеваний человека, таких как воспаление, аутоиммунные реакции и рак, при которых требуются повторные процедуры введения соединений.

[164] Один подход в направлении этой цели состоял в конструировании мышиных линий с дефицитом продуцирования мышиных антител с большими фрагментами локусов Ig человека в ожидании, что такие мыши будут вырабатывать большой репертуар человеческих антител в отсутствие мышиных антител. Большие фрагменты Ig человека должны сохранять широкое разнообразие вариабельных генов, а также надлежащее регулирование продуцирования и экспрессии антитела. При применении мышиного аппарата для расширения разнообразия и отбора антител и отсутствии иммунологической толерантности к человеческим белкам, воспроизведенный репертуар человеческих антител в этих мышиных штаммах должен привести к получению высокоаффинных антител к любому представляющему интерес антигену, включая человеческие антигены. Используя гибридомную технологию, можно легко получать и проводить отбор антиген-специфических человеческих mAb с необходимой 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 YAC, содержащими фрагменты размером 245 т. о. и 190 т. о. конфигурации зародышевой линии человеческого локуса тяжелой цепи и локуса каппа легкой цепи соответственно, которые содержали внутренние последовательности вариабельного и константного участков. Содержащие Ig человека YAC, оказались совместимыми с мышиной системой в отношении как перестройки, так и экспрессии антител, и были способны заменять 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 частей человеческих локусов Ig, содержащих большее количество V-генов, дополнительных регуляторных элементов и константных участков человеческого Ig, может практически повторять полный репертуар, который характерен для гуморального ответа человека на инфекцию и иммунизацию. Работа Green et al. была недавно

расширена до введения более приблизительно 80% репертуара антител человека путем введения фрагментов YAC размером порядка миллиона пар оснований конфигурации зародышевой линии человеческого локуса тяжелой цепи и локуса легкой каппа-цепи соответственно. См. Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997) и заявку на патент США с порядковым № 08/759620.

[165] Получение животных 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 и 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.

[166] В альтернативном подходе другие, в том числе GenPharm International, Inc., использовали подход “минилокуса”. В подходе минилокуса локус 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, константный участок мю-цепи и второй константный участок (предпочтительно константный участок гамма-цепи) составляют в конструкцию для вставки в организм животного. 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 Kay, 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 порядковым № 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. Также см. 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), Tuaillon et al. (1993), Choi et al. (1993), Lonberg et al. (1994), Taylor et al. (1994) и Tuaillon et al. (1995), Fishwild et al. (1996).

[167] Kirin также продемонстрировал создание человеческих антител с использованием мышей, которым вводили крупные участки хромосом или целые

хромосомы посредством опосредованного микроклетками слияния. См. заявки на Европейский патент №№ 773288 и 843961. Xenerex Biosciences разрабатывают технологию для потенциального создания человеческих антител. В этой технологии мышей SCID восстанавливают с помощью человеческих лимфатических клеток, например, B- и/или T-клеток. Затем мышей иммунизируют антигеном и у них может индуцироваться иммунный ответ на этот антиген. См. патенты США №№ 5476996; 5698767 и 5958765.

[168] Ответы антитела человека к Ig мыши (HAMA) привели в данной отрасли к созданию химерных или иным способом гуманизированных антител. При этом ожидается, что будут наблюдаться ответы некоторых антител человека к химерам (HACA), в частности, при постоянном или многодозовом применениях антитела. Таким образом, будет желательным получить антигенсвязывающие молекулы, содержащие человеческий связывающий домен к CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM и человеческий связывающий домен к CD3ε, чтобы свести на нет опасения и/или эффекты относительно ответа HAMA или HACA.

[169] Термины “(специфично) связывается с”, “(специфично) распознает”, “(специфично) направлен на” и “(специфично) вступает в реакцию с” в соответствии с настоящим изобретением означают, что связывающий домен взаимодействует или специфично взаимодействует с определенным эпитопом или определенным участком на молекулах-мишенях (антигенах), в данном случае CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM и CD3ε в качестве эффектора соответственно.

[170] Термин “эпитоп” относится к сайту антигена, с которым специфично связывается связывающий домен, такой как антитело или иммуноглобулин или производное, фрагмент или вариант антитела или иммуноглобулина. “Эпитоп” является антигенным и, таким образом, термин эпитоп иногда также называется в данном документе “антигенной структурой” или “антигенной детерминантой”. Таким образом, связывающий домен представляет собой “сайт взаимодействия с антигеном”. Указанное связывание/взаимодействие также понимают как определяющее "специфическое распознавание".

[171] “Эпитопы” могут быть образованы как смежными аминокислотами, так и несмежными аминокислотами, размещаемыми рядом при укладке белка в третичную структуру. “Линейный эпитоп” представляет собой эпитоп, где первичная аминокислотная последовательность образует распознаваемый эпитоп. Линейный эпитоп, 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.

[172] "Конформационный эпитоп", в отличие от линейного эпитопа, представляет собой эпитоп, в котором первичная последовательность аминокислот, образующая эпитоп, не является единственным определяющим компонентом распознаваемого эпитопа (например, эпитоп, в котором первичная последовательность аминокислот не обязательно

распознается связывающим доменом). Обычно конформационный эпитоп содержит увеличенное количество аминокислот по сравнению с линейным эпитопом. В отношении распознавания конформационных эпитопов связывающий домен распознает трехмерную структуру антигена, предпочтительно пептид или белок или его фрагмент (в контексте настоящего изобретения антигенная структура для одного из связывающих доменов содержится в пределах белка поверхностного антигена клетки-мишени). Например, когда молекула белка подвергается укладке с образованием трехмерной структуры, определенные аминокислоты и/или полипептидный остов, образующие конформационный эпитоп, оказываются размещенными рядом друг с другом, что делает возможным распознавание эпитопа антителом. 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.

[173] Способ картирования эпитопов описан следующим образом: Когда участок (непрерывный аминокислотный сегмент) в белке CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека заменяется или замещается соответствующим участком CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, не принадлежащих человеку и примату (например, CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM мыши, но также возможны и другие, такие как курицы, крысы, хомяка, кролика и т. д.), ожидается снижение связывания связывающего домена, если только связывающий домен не является перекрестно реактивным по отношению к используемым CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, не принадлежащим человеку и примату. Указанное снижение 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 соответствующей областью белка CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека, где связывание с соответствующей областью белка CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека принято за 100%. Предусматривается, что вышеупомянутые химеры на основе CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека/CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, не являющихся человеческими, экспрессируются в клетках CHO. Также предусматривается, что химеры на основе CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека/CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, не являющихся человеческими, слиты с трансмембранным доменом и/или цитоплазматическим доменом другого мембраносвязанного белка, такого как EpCAM.

[174] В альтернативном или дополнительном способе картирования эпитопа можно создавать несколько усеченных вариантов внеклеточного домена CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека, чтобы определить специфический участок, который распознается связывающим доменом. В этих усеченных

вариантах различные внеклеточные домены/субдомены или участки CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM поэтапно удаляют, начиная с N-конца. Предусматривается, что усеченные версии CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM могут экспрессироваться в клетках CHO. Также предусматривается, что усеченные версии CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM могут быть слиты с трансмембранным доменом и/или цитоплазматическим доменом другого мембраносвязанного белка, такого как EpCAM. Также предусматривается, что усеченные версии CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM могут содержать сигнальный пептидный домен на своем N-конце, например сигнальный пептид, который получен из сигнального пептида тяжелой цепи IgG мыши. Более того, предусматривается, что усеченные версии CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM могут содержать домен v5 на своем N-конце (после сигнального пептида), что позволяет подтвердить их правильную экспрессию на клеточной поверхности. Ожидается, что снижение или потеря связывания будут происходить в случае тех усеченных версий CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, которые больше не содержат участок CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, который распознается связывающим доменом. Снижение связывания предпочтительно составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60%, 70%, 80% и наиболее предпочтительно 90%, 95% или даже 100%, причем связывание с целым белком CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM человека (или его внеклеточным участком или доменом) принято за 100.

[175] Дополнительный способ определения вклада конкретного остатка CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM в распознавание антигенсвязывающей молекулой или связывающим доменом представляет собой аланиновое сканирование (см., например, Morrison KL & Weiss GA. Cur Opin Chem Biol. 2001 Jun;5(3):302-7), где каждый анализируемый остаток заменяют на аланин, например, посредством сайт-направленного мутагенеза. Применение аланина обусловлено наличием в нем небольшой, химически инертной метильной функциональной группы, которая, тем не менее, имитирует предпочтения к вторичной структуре, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда требуется сохранить размер остатков, подвергнутых мутации, иногда можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин. Сканирование аланином является проверенной технологией, которую используют уже длительное время.

[176] Взаимодействие между связывающим доменом и эпитопом или участком, содержащим эпитоп, подразумевает, что связывающий домен проявляет значимую аффинность к эпитопу/участку, содержащему эпитоп, на конкретном белке или антигене (в данном случае CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM и CD3 соответственно) и, как правило, не демонстрирует значительную реакционную способность с белками или антигенами, отличными от CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3,

CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM или CD3. “Значимая аффинность” включает связывание с аффинностью, составляющей приблизительно 10^{-6} M (KD) или выше. Предпочтительно связывание считается специфичным, если аффинность связывания составляет от приблизительно 10^{-12} до 10^{-8} M, от 10^{-12} до 10^{-9} M, от 10^{-12} до 10^{-10} M, от 10^{-11} до 10^{-8} M, предпочтительно от приблизительно 10^{-11} до 10^{-9} M. Специфичность взаимодействия или связывания связывающего домена с мишенью можно легко протестировать посредством, среди прочего, сравнения реакции указанного связывающего домена с белком- или антигеном-мишенью и реакции указанного связывающего домена с белками или антигенами, отличными от CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN, или EpCAM или CD3. Предпочтительно связывающий домен по настоящему изобретению по существу или по сути не связывается с белками или антигенами, отличными от CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM или CD3 (т. е. первый связывающий домен не способен к связыванию с белками, отличными от CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM, и второй связывающий домен не способен к связыванию с белками, отличными от CD3). Подразумеваемой характеристикой антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению является то, что они имеют превосходящие характеристики аффинности по сравнению с другими HLE-форматами. Следовательно, такая превосходящая аффинность предполагает продленное время полужизни in vivo. Более длительный период полужизни антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению может снизить длительность и частоту введения, что, как правило, вносит вклад в улучшение соблюдения пациентом режима лечения. Это является исключительно важным, поскольку антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению являются исключительно благоприятными для сильно ослабленных или даже полиморбидных пациентов с раком.

[177] Термин “по существу/по сути не связывается” или “не способен к связыванию” означает, что связывающий домен по настоящему изобретению не связывается с белком или антигеном, отличным от CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM или CD3 в качестве эффектора, т. е. не проявляет реактивность, составляющую более 30%, предпочтительно не более 20%, более предпочтительно не более 10%, особенно предпочтительно не более 9%, 8%, 7%, 6% или 5% с белками или антигенами, отличными от CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM или CD3 в качестве эффектора, где связывание с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CDH3, MSLN или EpCAM или CD3 в качестве эффектора соответственно принято за 100%.

[178] 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 вторичных модификаций указанных структур. Специфичное взаимодействие сайта, взаимодействующего с антигеном, и его

специфичного антигена может приводить к простому связыванию указанного сайта с антигеном. Более того, специфичное взаимодействие части, взаимодействующей с антигеном, и ее специфического антигена может в качестве альтернативы или дополнительно приводить к возникновению сигнала, например, в связи с индукцией изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т. п.

[179] Термин “вариабельный” относится к частям доменов антител или иммуноглобулинов, у которых проявляется вариабельность их последовательности, и которые участвуют в определении специфичности и аффинности связывания конкретного антитела (т. е. “вариабельному(-ым) домену(-ам)”). Посредством спаривания вариабельного участка тяжелой цепи (VH) и вариабельного участка легкой цепи (VL) образуется единый антигенсвязывающий сайт.

[180] Вариабельность неравномерно распределена между вариабельными доменами антител; она сконцентрирована в субдоменах каждого из вариабельных участков тяжелой и легкой цепей. Эти субдомены называются “гипервариабельными участками” или "участками, определяющими комплементарность" (CDR). Более консервативные (т. е. не являющиеся гипервариабельными) части вариабельных доменов называются “каркасными” участками (FRM или FR) и обеспечивают каркас для шести CDR в трехмерном пространстве для образования антигенсвязывающей поверхности. Каждый из вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей природного происхождения содержит четыре FRM-участка (FR1, FR2, FR3 и FR4), принимающих большей частью β-складчатую конфигурацию, соединенных тремя гипервариабельными участками, которые образуют петли, соединяющие, и в некоторых случаях образующие часть β-складчатой структуры. Гипервариабельные участки в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FRM и вместе с гипервариабельными участками другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего участка (см. Kabat et al., loc. cit.).

[181] Термин “CDR” в единственном и множественном числе относится к участкам, определяющим комплементарность, три из которых придают связывающий характер вариабельному участку легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), и еще три придают связывающий характер вариабельному участку тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3). CDR содержат большинство остатков, отвечающих за специфическое взаимодействие антитела с антигеном и, следовательно, вносят свой вклад в функциональную активность молекулы антитела: они являются основными детерминантами специфичности к антигену.

[182] Точное определение границ и размеров CDR является предметом различных классификаций и систем нумерации. Соответственно, CDR могут быть указаны согласно Kabat, Chothia, контактной или любой другой системе определения границ, включающей систему нумерации, описанную в данном документе. Несмотря на различающиеся границы, каждая из этих систем имеет определенную степень перекрывания, представляющую так называемые “гипервариабельные области” в вариабельных

последовательностях. Следовательно, определения CDR в соответствии с этими системами могут отличаться по длине и граничным участкам по отношению к прилегающему каркасному участку. См. например Kabat (подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей), Chothia (подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело) и/или MacCallum (Kabat et al., loc. cit.; Chothia et al., J. MoI. Biol, 1987, 196: 901-917; и MacCallum et al., J. MoI. Biol, 1996, 262: 732). Еще одним стандартом для характеристики антигенсвязывающего участка является определение AbM, используемое в программном обеспечении для моделирования антител AbM от Oxford Molecular. См., например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. В Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В случае если две методики идентификации остатков определяют остатки перекрывающихся, но не идентичных участков, их можно комбинировать для определения гибридной CDR. Однако нумерация в соответствии с так называемой системой Kabat является предпочтительной.

[183] Обычно CDR образуют петлевую структуру, которая может быть отнесена к канонической структуре. Термин “каноническая структура” относится к конформации основной цепи, принимаемой антигенсвязывающими петлями (CDR). По результатам сравнительных структурных исследований было обнаружено, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют только ограниченный набор доступных конформаций. Каждая каноническая структура может характеризоваться спиральными углами полипептидного остова. Следовательно, соответствующие петли среди антител могут характеризоваться высокой степенью подобия трехмерных структур, несмотря на высокую аминокислотную вариабельность в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, J. MoI. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. MoI. Biol, 1996, 263: 800). Кроме того, существует взаимосвязь между принимаемой петлей структурой и окружающими ее аминокислотными последовательностями. Конформация конкретного канонического класса определяется длиной петли и аминокислотными остатками, находящимися в ключевых положениях в петле, а также в пределах консервативного каркасного участка (т. е. вне петли). Таким образом, отнесение к конкретному каноническому классу можно проводить на основании присутствия этих ключевых аминокислотных остатков.

[184] Термин “каноническая структура” может также предусматривать аспекты, относящиеся к линейной последовательности антитела, например, перечисленные согласно Kabat (Kabat et al., loc. cit.). Схема (система) нумерации по Kabat является широко распространенным стандартом нумерации аминокислотных остатков вариабельного домена антитела последовательным образом и является предпочтительной схемой, применяемой в настоящем изобретении, что также упоминается в другом месте данного документа. Для определения канонической структуры антитела также можно использовать дополнительные структурные факторы. Например, различия, не в полной мере отображаемые системой нумерации по Kabat, можно описать с помощью системы

нумерации по Chothia et al. и/или выявить с помощью других методик, например, кристаллографии или двух- или трехмерного компьютерного моделирования. Соответственно, указанную последовательность антитела можно поместить в канонический класс, что позволяет, среди прочих, проводить идентификацию соответствующих последовательностей каркасных участков (например, на основании необходимости включения разнообразных канонических структур в библиотеку). Система нумерации аминокислотных последовательностей антител по Kabat и структурные особенности, описанные Chothia et al, loc. cit, а также их значение для интерпретации канонических аспектов структуры антитела описаны в литературе. Структурные субъединицы и трехмерные конфигурации иммуноглобулинов различных классов хорошо известны из уровня техники. В отношении обзора структуры антитела см. Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

[185] CDR3 легкой цепи и в особенности CDR3 тяжелой цепи могут составлять наиболее важные детерминанты в связывании антигена в пределах вариабельных участков легкой и тяжелой цепей. В некоторых антигенсвязывающих молекулах CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, составляет основную область контакта между антигеном и антителом. Схемы отбора in vitro, в которых варьирует только CDR3, могут использоваться для изменения свойств связывания антитела или определения того, какие остатки способствуют связыванию антигена. Следовательно, CDR3 обычно является источником наибольшего молекулярного разнообразия в связывающем сайте антитела. Например, H3 может иметь длину всего из двух аминокислотных остатков или более 26 аминокислот.

[186] В классическом полноразмерном иммуноглобулине каждая легкая (L) цепь связана с тяжелой (H) одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или несколькими дисульфидными связями в зависимости от изотипа H-цепи. Домен CH, расположенный наиболее близко к VH, обычно обозначается как CH1. Константные (“C”) домены не принимают непосредственного участия в связывании антигена, но проявляют различные эффекторные функции, такие как антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность и активация системы комплемента. Fc-участок антитела находится в пределах константных доменов тяжелой цепи и, например, способен взаимодействовать с расположенными на клеточной поверхности Fc-рецепторами.

[187] Последовательности генов антител после сборки и соматической мутации являются весьма изменчивыми, и эти изменчивые гены по оценкам кодируют 10^{10} различных молекул антител (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Соответственно, в иммунной системе образуется репертуар иммуноглобулинов. Термин “репертуар” относится к по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, полученной, полностью или частично, из по меньшей мере одной последовательности, кодирующей по меньшей мере один иммуноглобулин. Последовательность(последовательности) можно получить путем in vivo перегруппировки V-, D- и J-сегментов генов тяжелых цепей и V- и J-сегментов генов легких цепей.

Альтернативно, последовательность(последовательности) можно получать из клетки посредством, например, стимуляции in vitro, в ответ на которую происходит перегруппировка. Альтернативно, часть или всю(все) последовательность(последовательности) можно получать посредством сплайсинга ДНК, синтеза нуклеотидов, мутагенеза и других способов, см., например, патент США 5565332. Репертуар может включать только одну последовательность или может включать совокупность последовательностей, включая находящиеся в генетически разнородной коллекции.

[188] В связи с настоящим изобретением термин "Fc-часть" или "Fc-мономер" означает полипептид, содержащий по меньшей мере один домен, имеющий функцию домена CH2, и по меньшей мере один домен, имеющий функцию домена CH3 молекулы иммуноглобулина. Из термина “Fc-мономер” видно, что полипептид, содержащий эти домены CH, представляет собой “полипептидный мономер”. Fc-мономер может представлять собой полипептид, содержащий по меньшей мере фрагмент константного участка иммуноглобулина за исключением первого домена константного участка тяжелой цепи иммуноглобулина (CH1), но сохраняющий по меньшей мере функциональную часть одного домена CH2 и функциональную часть одного домена CH3, причем домен CH2 является аминоконцевым по отношению к домену CH3. В предпочтительном аспекте этого определения Fc-мономер может представлять собой полипептидный константный участок, содержащий часть шарнирной области Ig-Fc, участок CH2 и участок CH3, причем шарнирная область является аминоконцевой по отношению к домену CH2. Подразумевается, что шарнирная область согласно настоящему изобретению стимулирует димеризацию. Такие молекулы Fc-полипептидов можно получать, например без ограничения, путем расщепления папаином участка иммуноглобулина (конечно, приводящего к получению димера из двух Fc-полипептидов). В другом аспекте этого определения Fc-мономер может представлять собой полипептидный участок, содержащий часть участка CH2 и участка CH3. Такие молекулы Fc-полипептидов можно получать, например без ограничения путем расщепления пепсином молекулы иммуноглобулина. В одном варианте осуществления полипептидная последовательность Fc-мономера является практически аналогичной последовательности Fc-полипептида: Fc-участка IgG_1, Fc-участка IgG_2, Fc-участка IgG_3, Fc-участка IgG_4, Fc-участка IgM, Fc-участка IgA, Fc-участка IgD и Fc-участка IgE. (См., например, Padlan, Molecular Immunology, 31(3), 169-217 (1993)). Ввиду существования некоторой вариабельности между иммуноглобулинами и исключительно для ясности Fc-мономер означает последние два домена константного участка тяжелой цепи иммуноглобулина IgA, IgD и IgG и последние три домена константного участка тяжелой цепи иммуноглобулина IgE и IgM. Как упоминалось, Fc-мономер также может содержать гибкий шарнирный участок, расположенный с N-конца по отношению к этим доменам. В случае IgA и IgM Fc-мономер может включать J-цепь. В случае IgG Fc-часть содержит домены CH2 и CH3 иммуноглобулина и шарнирный участок между первыми двумя доменами и CH2. Хотя границы Fc-части могут

варьироваться, например, в случае Fc-части тяжелой цепи IgG человека, содержащей функциональный шарнирный участок, домены CH2 и CH3 могут быть заданы, например, так, чтобы они содержали остатки от D231 (шарнирного домена - в соответствии с D234 в таблице 1 ниже) до P476, соответственно L476 (для IgG_4) карбоксиконца домена CH3, где нумерация используется согласно Kabat. Две Fc-части или два Fc-мономера, слитые друг с другом посредством пептидного линкера, являются предпочтительным примером спейсера между двумя биспецифическими структурными единицами антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, который также может быть определен как scFc-домен.

[189] В одном варианте осуществления настоящего изобретения подразумевается, что описанный в данном документе scFc-домен, соответственно Fc-мономеры, слитые друг с другом, находятся только в спейсере антигенсвязывающей молекулы.

[190] В соответствии с настоящим изобретением шарнирную область IgG можно определить по аналогии, используя нумерацию по Kabat, как показано в таблице 1. В соответствии с вышеизложенным предполагается, что для шарнирных домена/области по настоящему изобретению минимальное требование предусматривает аминокислотные остатки, соответствующие участку последовательности IgG1 от D231, D234 до P243 согласно нумерации по Kabat. Аналогично подразумевается, что шарнирные домен/область содержат или состоят из последовательности шарнирного участка IgG1 DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 330) (соответствует участку от D234 до P243, как показано в таблице 1 ниже - варианты указанной последовательности также предусмотрены при том условии, что шарнирная область по-прежнему способствует димеризации). В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения сайт гликозилирования в положении 314 по Kabat доменов CH2 в спейсере антигенсвязывающей молекулы удален путем замены N314X, где X представляет собой любую аминокислоту, исключающую Q. Указанная замена является предпочтительно заменой N314G. В более предпочтительном варианте осуществления указанный домен CH2 дополнительно содержит следующие замены (положения в соответствии с Kabat): V321C и R309C (эти замены вводят внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик в положениях 309 и 321 по Kabat).

[191] Также предусматривается, что спейсер антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению представляет собой scFc-домен, который в порядке от аминоконца к карбоксильному концу содержит или состоит из: DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 330) (т. е. шарнирный участок) -CH2-CH3-линкер-DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 330) (т. е. шарнирный участок) -CH2-CH3. Пептидный линкер из вышеупомянутой антигенсвязывающей молекулы в предпочтительном варианте осуществления характеризуется аминокислотной последовательностью Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т. е. Gly4Ser (SEQ ID NO: 7), или ее полимерами, т. е. (Gly4Ser)x, где x представляет собой целое число от 5 или больше (например, 5, 6, 7, 8 и т. д. или больше), при этом предпочтительным является 6 ((Gly4Ser) 6). Указанная конструкция может дополнительно содержать

вышеуказанные заместители: N314X, предпочтительно N314G и/или дополнительные заместители V321C и R309C. В предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, как определено в данном документе выше, предусматривается, что второй домен связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca. Таблица 1. Нумерация аминокислотных остатков шарнирной области по Kabat

Нумерация IMGT для шарнирного участка	**Трансляция аминокислоты для IgG_1**	**Нумерация по Kabat**
1	(E)	226
2	P	227
3	K	228
4	S	232
5	C	233
6	D	234
7	K	235
8	T	236
9	H	237
10	T	238
11	C	239
12	P	240
13	P	241
14	C	242
15	P	243

[192] В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения шарнирные домен/область содержат или состоят из последовательности шарнирного участка подтипа IgG2 ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 331), последовательности шарнирного участка подтипа IgG3, ELKTPLDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 332) или ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO:333), и/или последовательности шарнирной области подтипа IgG4, ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 444). Последовательность шарнирного участка подтипа IgG1 может быть следующей: EPKSCDKTHTCPPCP (как показано в таблице 1 и SEQ ID NO: 445). Таким образом, эти основные шарнирные области также подразумеваются в контексте настоящего изобретения.

[193] Положение и последовательность домена CH2 IgG и домена CH3 IgG можно определить по аналогии, используя нумерацию по Kabat, как показано в таблице 2.

Таблица 2. Нумерация аминокислотных остатков участка CH2 и CH3 IgG по Kabat

Подтип	**Перевод в аа CH2**	**Нумерация**	**Перевод в аа**	**Нумерация**

IgG		CH2 по Kabat	CH3	CH3 по Kabat
IgG_1	APE… …KAK	244… …360	GQP……**PGK**	361… …478
IgG_2	КАЖУЩИЙСЯ… …KTK	244… …360	GQP……**PGK**	361… …478
IgG_3	APE… …KTK	244… …360	GQP……**PGK**	361… …478
IgG_4	APE… …KAK	244… …360	GQP……**LGK**	361… …478

[194] В одном варианте осуществления настоящего изобретения выделенные жирным аминокислотные остатки в домене CH3 первого или обоих Fc-мономеров удалены.

[195] Пептидный линкер, посредством которого полипептидные мономеры ("Fc-часть" или "Fc-мономер") спейсера слиты друг с другом, предпочтительно содержит по меньшей мере 25 аминокислотных остатков (25, 26, 27, 28, 29, 30 и т. д.). Более предпочтительно этот пептидный линкер содержит по меньшей мере 30 аминокислотных остатков (30, 31, 32, 33, 34, 35 и т. д.). Также предпочтительно, чтобы линкер содержал до 40 аминокислотных остатков, более предпочтительно до 35 аминокислотных остатков, наиболее предпочтительно именно 30 аминокислотных остатков. Предпочтительным вариантом осуществления такого пептидного линкера является вариант, характеризующийся аминокислотной последовательностью Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т. е. Gly_4Ser (SEQ ID NO: 7), или ее полимерами, т. е. $(Gly_4Ser)x$, где x представляет собой целое число 5 или больше (например, 6, 7 или 8). Предпочтительно целое число равняется 6 или 7, более предпочтительно целое число равняется 6.

[196] В случае, если используется линкер для слияния первого домена со вторым доменом, и/или третьего с четвертым доменом, и/или второго и третьего доменов со спейсером, этот линкер предпочтительно имеет длину и последовательность, достаточные, чтобы гарантировать, что каждый из первого и второго доменов независимо от другого может сохранять свои дифференциальные специфичности связывания. Для пептидных линкеров, которые связывают по меньшей мере два связывающих домена (или два вариабельных домена) в антигенсвязывающей молекуле по настоящему изобретению, предпочтительными пептидными линкерами являются те, которые содержат лишь несколько аминокислотных остатков, например, 12 аминокислотных остатков или меньше. Таким образом, предпочтительными являются пептидные линкеры из 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 аминокислотных остатков. Подразумевается, что пептидный линкер с менее чем 5 аминокислотами содержит 4, 3, 2 или одну аминокислоту, причем предпочтительными являются Gly-богатые линкеры. Предпочтительный вариант осуществления пептидного линкера для слияния первого и второго доменов приведен в SEQ ID NO:1. Предпочтительный линкер в варианте осуществления пептидного линкера для слияния второго и третьего доменов со спейсером представляет собой $(Gly)_4$-линкер, также называемый G_4-линкером.

[197] Особенно предпочтительной “единственной” аминокислотой в контексте

одного из вышеописанных “пептидных линкеров” является Gly. Соответственно, указанный пептидный линкер может состоять из одной аминокислоты Gly. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пептидный линкер характеризуется аминокислотной последовательностью Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т. е. Gly_4Ser (SEQ ID NO: 1), или ее полимерами, т. е. $(Gly_4Ser)x$, где x представляет собой целое число 1 или больше (например, 2 или 3). Предпочтительные линкеры приведены в SEQ ID NO: 1-12. Характеристики указанного пептидного линкера, которые включают отсутствие способствования образованию вторичных структур, известны из уровня техники и описаны, например, в Dall’Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) и Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80). Предпочтительными являются пептидные линкеры, которые, помимо прочего, не стимулируют образование каких-либо вторичных структур. Связь указанных доменов друг с другом может быть обеспечена, например, с помощью генной инженерии, как описано в примерах. Способы получения слитых и функционально связанных биспецифических одноцепочечных конструкций и их экспрессии в клетках млекопитающих или бактериях хорошо известны из уровня техники (например, WO 99/54440 или Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001).

[198] В предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению первый и второй домены образуют антигенсвязывающую молекулу в формате, выбранном из группы, состоящей из $(scFv)_2$, scFv-однодоменного mAb, диатела и олигомеров любого из этих форматов.

[199] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления и как задокументировано в прилагаемых примерах, первый и второй домены антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению представляют собой “биспецифическую одноцепочечную антигенсвязывающую молекулу”, более предпочтительно биспецифический “одноцепочечный Fv” (scFv). Хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов посредством синтетического линкера, как описано в данном документе 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, используя традиционные методики, известные специалистам в данной области техники, и оценивают фрагменты в отношении функции таким же образом, как и полноразмерные антитела. Следовательно, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) представляет собой слитый белок вариабельного участка тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) иммуноглобулинов, обычно соединенных коротким линкерным пептидом длиной от приблизительно десяти до приблизительно 25 аминокислот, предпочтительно от приблизительно 15 до 20 аминокислот. Линкер обычно богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или треонином для

обеспечения растворимости и может либо соединять N-конец VH с C-концом VL, либо наоборот. Этот белок сохраняет специфичность оригинального иммуноглобулина, несмотря на удаление константных участков и введение линкера.

[200] Биспецифические одноцепочечные антигенсвязывающие молекулы известны из уровня 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 антител (см., среди прочего, патент США 4946778, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. и Little (2009), loc. cit.), можно приспособить для получения одноцепочечных антигенсвязывающих молекул специфически распознающих выбранную(-ые) мишень(-и).

[201] Бивалентные (также называемые двухвалентные) или биспецифические одноцепочечные вариабельные фрагменты (bi-scFv или di-scFv в формате $(scFv)_2$ могут быть сконструированы путем соединения двух молекул scFv (например, с линкерами, описанными в данном документе выше). Если эти две молекулы scFv характеризуются одинаковой специфичностью связывания, то получаемая в результате молекула $(scFv)_2$ предпочтительно будет называться бивалентной (т. е. она имеет две антигенные детерминанты для одного и того же целевого эпитопа). Если две молекулы scFv характеризуются различной специфичностью связывания, то получаемая в результата молекула $(scFv)_2$ предпочтительно будет называться биспецифичной. Связывание может быть осуществлено путем получения одной пептидной цепи с двумя участками VH и двумя участками 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 слишком коротки для того, чтобы два вариабельных участка складывались вместе (например, приблизительно пять аминокислот), вынуждая scFv димеризоваться. Такой тип известен под названием 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).

[202] В соответствии с настоящим изобретением любой из первого, второго или первый и второй домены могут составлять однодоменное антитело, соответственно вариабельный домен или по меньшей мере часть CDR однодоменного антитела. Однодоменные антитела содержат только один (мономерный) вариабельный домен антитела, который способен избирательно связываться с конкретным антигеном, независимо от других V-участков или доменов. Первые однодоменные антитела были сконструированы из тяжелой цепи антител, выявленных у верблюдов, и они называются фрагментами V_HH. Хрящевые рыбы также имеют антитела с тяжелой цепью (IgNAR), из которых могут быть получены однодоменные антитела, называемые фрагментами V_{NAR}. Альтернативный подход заключается в разделении димерных вариабельных доменов обычных иммуноглобулинов, например, человека или грызунов, на мономеры с

получением таким образом VH или VL в качестве однодоменного Ab. Хотя большинство исследований однодоменных антител в настоящее время основано на вариабельных доменах тяжелой цепи, также было показано, что нанотела, полученные из легких цепей, специфично связываются с эпитопами-мишенями. Примеры однодоменных антител называются sdAb, нанотелами или антителами, содержащими один вариабельный домен.

[203] Следовательно, (однодоменное $mAb)_2$ представляет собой моноклональную антигенсвязывающую молекулу, состоящую из (по меньшей мере) двух однодоменных моноклональных антител, которые по отдельности выбраны из группы, состоящей из V_H, V_L, V_HH и V_{NAR}. Линкер предпочтительно имеет форму пептидного линкера. Сходным образом, "scFv-однодоменное mAb" представляет собой моноклональную антигенсвязывающую молекулу, состоящую из по меньшей мере одного однодоменного антитела, описанного выше, и одной молекулы scFv, описанной выше. Опять же линкер предпочтительно имеет форму пептидного линкера.

[204] Конкурирует ли антигенсвязывающая молекула за связывание с другой указанной антигенсвязывающей молекулой, можно определить в конкурентном анализе, таком как конкурентный ELISA или клеточный конкурентный анализ. Также можно использовать покрытые авидином микрочастицы (гранулы). Аналогично с покрытием авидином планшета для ELISA при проведении реакции с биотинилированным белком каждую из этих гранул можно использовать в качестве субстрата для проведения анализа. Антиген наносят на гранулу, а затем предварительно наносят первое антитело. Добавляют второе антитело и определяют присутствие какого-либо дополнительного связывания. Возможные средства для считывания данных включают проточную цитометрию.

[205] Т-клетки или Т-лимфоциты являются типом лимфоцитов (которые сами по себе являются типом белых кровяных телец), который играет основную роль в клеточноопосредованном иммунитете. Существует несколько подгрупп Т-клеток, каждая из которых имеет отличную функцию. Т-клетки можно отличить от других лимфоцитов, таких как В-клетки и NK-клетки, по присутствию Т-клеточного рецептора (ТКР) на клеточной поверхности. ТКР отвечает за распознавание антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), и состоит из двух различных белковых цепей. В 95% Т-клеток ТКР состоит из альфа (α)- и бета (β)-цепи. Когда ТКР вступает в контакт с антигенным пептидом и МНС (комплексом пептид/МНС), происходит активация Т-лимфоцита посредством последовательности биохимических событий, опосредованных ассоциированными ферментами, корецепторами, специализированными адапторными молекулами и активированными или высвобожденными транскрипционными факторами.

[206] Комплекс CD3-рецептора представляет собой белковый комплекс и состоит из четырех цепей. У млекопитающих комплекс содержит CD3γ (гамма)-цепь, CD3δ (дельта)-цепь и две CD3ε (эпсилон)-цепи. Эти цепи связываются с Т-клеточным рецептором (ТРК) и так называемой ζ (дзета)-цепью с образованием комплекса Т-клеточного рецептора и CD3 и генерацией сигнала активации в Т-лимфоцитах. Цепи CD3γ

(гамма), CD3δ (дельта) и CD3ε (эпсилон) являются высокородственными белками клеточной поверхности суперсемейства иммуноглобулинов, содержащие один внеклеточный домен иммуноглобулина. Внутриклеточные хвосты молекул CD3 содержат один консервативный мотив, известный как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив или сокращенно ITAM, который является ключевым для функции сигнального пути TPK. Молекула CD3-эпсилон представляет собой полипептид, который у человека кодируется геном CD3E, который расположен на хромосоме 11. Наиболее предпочтительный эпитоп CD3-эпсилон находится в пределах аминокислотных остатков 1-27 внеклеточного домена человеческого CD3-эпсилон. Подразумевается, что антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению, как правило и преимущественно, меньше демонстрируют неспецифическую активацию Т-клеток, которая является нежелательной в специфической иммунотерапии. Это приводит к снижению риска возникновения побочных явлений.

[207] Перенаправленный лизис клеток-мишеней посредством рекрутирования Т-клеток нацеливающейся на несколько мишеней, по меньшей мере биспецифической, антигенсвязывающей молекулой включает образование цитолитического синапса 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.

[208] Цитотоксичность, опосредованную антигенсвязывающими молекулами по настоящему изобретению можно измерять различными путями. Эффекторные клетки могут представлять собой, например, обогащенные (человеческие) CD8-положительные Т-клетки или нестимулированные (человеческие) мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). Если клетки-мишени получены от макака либо экспрессируют, либо трансфицированы CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM макака, которые связываются первым доменом, эффекторные клетки также должны быть получены от макака, как например в случае линии Т-клеток макака, например, 4119LnPx. Клетки-мишени должны экспрессировать (по меньшей мере внеклеточный домен) CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, например, CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN, или EpCAM человека или макака. Клетки-мишени могут представлять собой линию клеток (такую как CHO), которая стабильно или временно трансфицирована CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, например, CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека или макака. Обычно ожидается, что значения EC_{50} будут более низкими в случае линий клеток-мишеней, экспрессирующих CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM на клеточной поверхности на более высоких уровнях. Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (E:T) обычно составляет приблизительно 10:1, но также может варьироваться. Цитотоксическую активность биспецифических антигенсвязывающих

молекул в отношении CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM можно измерять в анализе высвобождения ^{51}Cr (время инкубации приблизительно 18 часов) или в анализе цитотоксичности на основе FACS (время инкубации приблизительно 48 часов). Также возможны модификации времени инкубации (цитотоксической реакции) в анализе. Другие способы определения цитотоксичности хорошо известны специалисту в данной области техники и включают MTT- или MTS-анализ, анализы на основе АТФ, включая биолюминесцентный анализ, анализ с сульфородамином B (SRB), анализ WST, клоногенный анализ и методику ECIS.

[209] Цитотоксическую активность, опосредованную биспецифическими антигенсвязывающими молекулами, взаимодействующими с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, по настоящему изобретению, предпочтительно измеряют в клеточном анализе цитотоксичности. Ее также можно измерять в анализе высвобождения ^{51}Cr. Она представлена значением EC_{50}, которое соответствует полумаксимальной эффективной концентрации (концентрации антигенсвязывающей молекулы, индуцирующей половинный цитотоксический ответ между исходным уровнем и максимумом). Предпочтительно значение EC_{50} для биспецифических антигенсвязывающих молекул, взаимодействующих с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, составляет $\leq$ 5000 пМ или $\leq$ 4000 пМ, более предпочтительно $\leq$ 3000 пМ или $\leq$ 2000 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 1000 пМ или $\leq$ 500 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 400 пМ или $\leq$ 300 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 200 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 100 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 50 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 20 пМ или $\leq$ 10 пМ и наиболее предпочтительно $\leq$ 5 пМ.

[210] Указанные выше значения EC_{50} могут быть получены в различных анализах. Специалисту в данной области техники известно, что можно ожидать, что значение EC_{50} будет ниже, когда стимулированные/обогащенные $CD8^+$ Т-клетки используются в качестве эффекторных клеток по сравнению с нестимулированными PBMC. Кроме того, можно ожидать, что значения EC_{50} будут ниже, когда клетки-мишени экспрессируют большое количество CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM по сравнению с низким уровнем экспрессии мишени у крыс. Например, когда в качестве эффекторных клеток используются стимулированные/обогащенные $CD8^+$ Т-клетки человека (и либо клетки, трансфицированные CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, такие как клетки CHO, либо линии клеток человека, положительные по CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, используются в качестве клеток-мишеней), значение EC_{50} для биспецифической антигенсвязывающей молекулы, взаимодействующей с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, составляет предпочтительно $\leq$ 1000 пМ, более предпочтительно $\leq$ 500 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 250 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 100 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 50 пМ, еще более предпочтительно $\leq$ 10 пМ и наиболее

предпочтительно ≤ 5 пМ. Когда в качестве эффекторных клеток используются PBMC человека, значение EC_{50} для биспецифической антигенсвязывающей молекулы, взаимодействующей с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, составляет предпочтительно ≤ 5000 пМ или ≤ 4000 пМ (в частности, когда клетками-мишенями являются линии клеток человека, положительные по CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM), более предпочтительно ≤ 2000 пМ (в частности, когда клетками-мишенями являются клетки, трансфицированные CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, такие как клетки CHO), более предпочтительно ≤ 1000 пМ или ≤ 500 пМ, еще более предпочтительно ≤ 200 пМ, еще более предпочтительно ≤ 150 пМ, еще более предпочтительно ≤ 100 пМ и наиболее предпочтительно ≤ 50 пМ или ниже. Если в качестве эффекторных клеток используется линия Т-клеток макака, такая как LnPx4119, а в качестве линии клеток-мишеней используется линия трансфицированных CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM клеток макака, таких как клетки CHO, значение EC_{50} для биспецифической антигенсвязывающей молекулы, взаимодействующей с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, составляет предпочтительно ≤ 2000 пМ или ≤ 1500 пМ, более предпочтительно ≤ 1000 пМ или ≤ 500 пМ, еще более предпочтительно ≤ 300 пМ или ≤ 250 пМ, еще более предпочтительно ≤ 100 пМ и наиболее предпочтительно ≤ 50 пМ.

[211] Предпочтительно, биспецифические антигенсвязывающие молекулы, взаимодействующие с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, по настоящему изобретению не индуцируют/опосредуют лизис или по существу не индуцируют/опосредуют лизис отрицательных по CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM клеток, таких как клетки CHO. Термин “не индуцирует лизис”, “по существу не индуцирует лизис”, “не опосредуют лизис” или “по существу не опосредуют лизис” означает, что антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению индуцирует или опосредует лизис не более 30%, предпочтительно не более 20%, более предпочтительно не более 10%, особенно предпочтительно не более 9%, 8%, 7%, 6% или 5% отрицательных по CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM клеток, при этом лизис линии положительных по CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM клеток человека принят за 100%. Это обычно применимо к концентрациям антигенсвязывающей молекулы, составляющим вплоть до 500 нМ. Специалисту в данной области техники известно, как определить лизис клеток без излишних усилий. Кроме того, в настоящем описании приведены конкретные инструкции для определения лизиса клеток.

[212] Различие в цитотоксической активности между мономерной и димерной изоформами отдельных биспецифических антигенсвязывающих молекул, взаимодействующих с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, называют “расхождением в эффективности”. Например, это расхождение в

эффективности можно рассчитать как соотношение значений EC_{50} для мономерной и димерной форм молекулы. Значения расхождения в эффективности для биспецифических антигенсвязывающих молекул, взаимодействующих с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, по настоящему изобретению составляют предпочтительно ≤ 5, более предпочтительно ≤ 4, еще более предпочтительно ≤ 3, еще более предпочтительно ≤ 2 и наиболее предпочтительно ≤ 1.

[213] Первый, второй, третий и/или четвертый связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются межвидовой специфичностью для представителей отряда приматов класса млекопитающих. CD3-связывающие домены, характеризующиеся межвидовой специфичностью, описаны, например, в данном документе и в WO 2008/119567. В соответствии с одним вариантом осуществления первый и третий связывающие домены в дополнение к связыванию с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека и CD3 человека соответственно будут также связываться с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM/CD3 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 и представителей Homininae, отличных от человека.

[214] В одном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению первый домен связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека и дополнительно связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM макака, как например CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM Macaca fascicularis, и более предпочтительно с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM макака, экспрессируемыми на поверхности клеток, например, таких как клетки CHO или 293. Аффинность первого домена в отношении CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, предпочтительно в отношении CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека, предпочтительно ≤ 100 нМ или ≤ 50 нМ, более предпочтительно ≤ 25 нМ или ≤ 20 нМ, более предпочтительно ≤ 15 нМ или ≤ 10 нМ, еще более предпочтительно ≤ 5 нМ, еще более предпочтительно ≤ 2,5 нМ или ≤ 2 нМ, еще более предпочтительно ≤ 1 нМ, еще более предпочтительно ≤ 0,6 нМ, еще более предпочтительно ≤ 0,5 нМ и наиболее предпочтительно ≤ 0,4 нМ. Аффинность можно определить, например, в анализе BIAcore или в анализе Скэтчарда. Специалисту в данной области техники также хорошо известны другие способы определения аффинности. Аффинность первого домена в отношении CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM макака предпочтительно ≤ 15 нМ, более предпочтительно ≤ 10 нМ, еще более предпочтительно ≤ 5 нМ, еще более предпочтительно ≤ 1 нМ, еще более предпочтительно ≤ 0,5 нМ, еще более предпочтительно ≤ 0,1 нМ и наиболее предпочтительно ≤ 0,05 нМ или даже ≤ 0,01 нМ.

[215] Предпочтительно расхождение в аффинности для антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению применительно к связыванию CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM макака по сравнению с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека [ma CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM: hu CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM (как определено, например, с помощью анализа поверхностного плазмонного резонанса, такого как BiaCore™, или с помощью анализа Скэтчарда) составляет < 100, предпочтительно < 20, более предпочтительно < 15, дополнительно предпочтительно < 10, еще более предпочтительно < 8, более предпочтительно < 6 и наиболее предпочтительно < 2. Предпочтительные диапазоны для расхождения в аффинности антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению для связывания CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM макака по сравнению с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека составляют от 0,1 до 20, более предпочтительно от 0,2 до 10, еще более предпочтительно от 0,3 до 6, еще более предпочтительно от 0,5 до 3 или от 0,5 до 2,5 и наиболее предпочтительно от 0,5 до 2 или от 0,6 до 2.

[216] Второй и четвертый связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, как правило, связываются с CD3 эпсилон человека и/или с CD3 эпсилон представителя рода Macaca. В предпочтительном варианте осуществления при достижении расхождения в селективности второй и четвертый связывающие домены или, в качестве альтернативы, первый и третий связывающие домены, дополнительно связываются с CD3 эпсилон Callithrix jacchus, Saguinus Oedipus или Saimiri sciureus. Оба *Callithrix jacchus и Saguinus oedipus* представляют собой приматов нового света, относящихся к семейству Callitrichidae, тогда как Saimiri sciureus представляет собой примата нового света, относящегося к семейству Cebidae. Указанные связывающие домены предпочтительно могут быть выбраны из последовательностей, идентифицированных в данном документе как “I2L” (или синонимично “I2L0”), “I2M” и “I2M2”, более предпочтительно как “I2L” или “I2L0”.

[217] Для антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы предпочтительно второй и четвертый связывающие домены, которые связываются с внеклеточным эпитопом цепи CD3 эпсилон человека и/или представителя рода Macaca, содержали участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из

(a) участка VL, содержащего CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранного из SEQ ID NO 40-42, 48-50, 56-58, 64-66, 72-74, 439-441, предпочтительно 64-66,

(b) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 27 в WO 2008/119567, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 28 в WO 2008/119567, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 29 в WO 2008/119567;

(c) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 117 в WO 2008/119567, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 118 в WO 2008/119567, и CDR-L3, приведенного под SEQ

ID NO: 119 в WO 2008/119567;

(d) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 153 в WO 2008/119567, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 154 в WO 2008/119567, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 155 в WO 2008/119567; и

(e) участка VL, содержащего CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 под SEQ ID NO 420-422.

[218] В еще более предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению предпочтительно второй и четвертый связывающие домены, которые связываются с внеклеточным эпитопом цепи CD3 эпсилон человека и/или представителя рода Macaca, содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из

(a) участка VH, содержащего CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO 37-39, 45-47, 53-55, 61-63, 69-71 и 436-438, предпочтительно 61-63;

(b) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 12 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 13 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 14 в WO 2008/119567;

(c) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 30 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 31 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 32 в WO 2008/119567;

(d) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 48 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 49 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 50 в WO 2008/119567;

(e) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 66 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 67 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 68 в WO 2008/119567;

(f) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 84 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 85 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 86 в WO 2008/119567;

(g) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 102 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 103 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 104 в WO 2008/119567;

(h) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 120 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 121 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 122 в WO 2008/119567;

(i) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 138 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 139 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 140 в WO 2008/119567;

(j) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 156 в WO 2008/119567, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 157 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 158 в WO 2008/119567;

(k) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 174 в WO 2008/119567, CDR-H2,

приведенного под SEQ ID NO: 175 в WO 2008/119567, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 176 в WO 2008/119567; и

(l) участка VH, содержащего CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 под SEQ ID NO 423-425.

[219] В предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению описанные выше три группы CDR VL комбинируют с вышеописанными десятью группами CDR VH в пределах третьего связывающего домена с образованием (30) групп, каждая из которых содержит CDR-L1-3 и CDR-H 1-3.

[220] Для антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы третий домен, который связывается с CD3, содержал участок VL, выбранный из группы, состоящей из тех, которые приведены под SEQ ID NO: 17, 21, 35, 39, 53, 57, 71, 75, 89, 93, 107, 111, 125, 129, 143, 147, 161, 165, 179 или 183 из WO 2008/119567 или предпочтительно приведены под SEQ ID NO: 44, 52, 60, 68 и 76, предпочтительно 68, по настоящему изобретению.

[221] Также предпочтительно, чтобы третий домен, который связывается с CD3, содержал участок VH, выбранный из группы, состоящей из тех, которые приведены под SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 или 181 из WO 2008/119567 или предпочтительно приведены под SEQ ID NO: SEQ ID NO 43, 51, 59, 67 и 75, предпочтительно 67, по настоящему изобретению.

[222] Более предпочтительно, антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению характеризуется предпочтительно вторым и четвертым доменом, который связывается с CD3, содержащим участок VL и участок VH, выбранные из группы, состоящей из

(a) участка VL, выбранного из SEQ ID NO 44, 52, 60, 68, 76 и 443, и участка VH, выбранного из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75 и 442;

(b) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 17 или 21 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 15 или 19 в WO 2008/119567;

(c) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 35 или 39 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 33 или 37 в WO 2008/119567;

(d) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 53 или 57 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 51 или 55 в WO 2008/119567;

(e) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 71 или 75 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 69 или 73 в WO 2008/119567;

(f) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 89 или 93 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 87 или 91 в WO 2008/119567;

(g) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 107 или 111 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 105 или 109 в WO 2008/119567;

(h) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 125 или 129 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 123 или 127 в WO 2008/119567;

(i) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 143 или 147 в WO 2008/119567, и

участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 141 или 145 в WO 2008/119567;

(j) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 161 или 165 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 159 или 163 в WO 2008/119567; и

(k) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 179 или 183 в WO 2008/119567, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 177 или 181 в WO 2008/119567.

[223] Также в связи с антигенсвязывающей молекулой по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы второй и четвертый домены, которые связываются с CD3, содержали участок VL, приведенный под SEQ ID NO: 68, и участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 67.

[224] В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению первый и/или третий домены имеют следующий формат: пары участков VH и участков VL имеют формат одноцепочечного антитела (scFv). Участки VH и VL расположены в порядке VH-VL или VL-VH. Предпочтительно, чтобы участок VH был расположен с N-конца по отношению к линкерной последовательности, а участок VL был расположен с C-конца по отношению к линкерной последовательности.

[225] В настоящем изобретении дополнительно предусматривается антигенсвязывающая молекула, содержащая или имеющая аминокислотную последовательность (полной биспецифической антигенсвязывающей молекулы), выбранную из группы, состоящей из любой из 673, 676, 679, 682, 685, 688, 691, 694, 697, 700, 703, 706, 709, 712, 715, 718, 721, 724, 727, 730, 733, 736, 739, 742, 745, 748, 751, 754, 757, 760, 763, 766, 769, 772, 775, 778, 781, 784, 787, 790, 793, 796, 799, 802, 805, 808, 811, 814, 817, 820, 823, 826, 829, 832, 835, 838, 841, 844, 847, 850, 853, 856, 859, 862, 865, 868, 871, 1437, 1440, 1443, 1446, 1449, 1452, 1455, 1458, 1461, 1464, 1467, 1470, 1473, 1476, 1479, 1482, 1485, 1488, 1499, 1667, 1670, 1673, 1676, 1679, 1682, 1685, 1688, 1691, 1694, 1697, 1700, 1703, 1706, 1709, 1712, 1715, 1718, 1721, 1724, 1727, 1730, 1733, 1736, 1739, 1742, 1745, 1748, 1751, 1754, 1757, 1760, 1763, 1766, 1769, 1772, 1775, 1778, 1781, 1784, 1787, 1790, 1793, 1796, 1799, 1802, 1805, 1808, 1811, 1814, 1817, 1820, 1823, 1826, и 1829, предпочтительно 1437, или имеющую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с указанными последовательностями.

[226] Ковалентные модификации антигенсвязывающих молекул также включены в объем настоящего изобретения и в целом, но не в каждом случае, осуществляются посттрансляционно. Например, несколько типов ковалентных модификаций антигенсвязывающей молекулы вводят в молекулу за счет проведения реакции конкретных аминокислотных остатков антигенсвязывающей молекулы с органическим дериватизирующим средством, которое способно вступать в реакцию с выбранным боковыми цепями N- или C-концевых остатков.

[227] Цистеинильные остатки чаще всего взаимодействуют с α-галогенацетатами (и соответствующими аминами), такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, с

образованием карбоксиметильных или карбоксиамидометильных производных. Цистеинильные остатки также дериватизируются за счет реакции с бромтрифторацетоном, α-бром-β-(5-имидозоил)пропионовой кислотой, хлорацетилфосфатом, N-алкилмалеимидами, 3-нитро-2-пиридилдисульфидом, метил-2-пиридилдисульфидом, п-хлорртутьбензоатом, 2-хлорртуть-4-нитрофенолом или хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом.

[228] Гистидильные остатки дериватизируются за счет реакции с диэтилпирокарбонатом при pH 5,5-7,0, поскольку это средство является относительно специфическим для гистидильной боковой цепи. Также используют пара-бромфенацилбромид; реакцию предпочтительно проводят в 0,1 М какодилате натрия при pH 6,0. Лизинильные и аминоконцевые остатки подвергают реакции с ангидридами янтарной или других карбоновых кислот. Дериватизация этими средствами имеет эффект изменения заряда лизинильных остатков на противоположный. Другие подходящие реагенты для дериватизации остатков, содержащих альфа-аминогруппу, включают сложные имидоэфиры, такие как метилпиколинимидат; пиридоксальфосфат; пиридоксаль, хлорборогидрид; тринитробензолсульфоновую кислоту; О-метилизомочевину; 2,4-пентандион и глиоксилат в реакции, катализируемой трансаминазой.

[229] Аргинильные остатки могут быть модифицированы за счет реакции с одним или несколькими стандартными реагентами, среди которых фенилглиоксаль, 2,3-бутандион, 1,2-циклогександион и нингидрин. Дериватизация остатков аргинина требует проведения реакции в щелочных условиях из-за высокого pKa функциональной группы гуанидина. Кроме того, эти реагенты могут вступать в реакцию с группами лизина, а также эпсилон-аминогруппой аргинина.

[230] Можно проводить специфическую модификацию тирозильных остатков, при этом особый интерес представляет введение спектральных меток в тирозильные остатки посредством реакции с ароматическими соединениями диазония или с тетранитрометаном. Для образования О-ацетилтирозильных соединений и 3-нитропроизводных чаще всего применяют N-ацетилимидизол и тетранитрометан соответственно. Тирозильные остатки иодируют с использованием ^{125}I или ^{131}I с целью получения меченых белков для использования в радиоиммуноанализе, при этом описанный выше способ с хлорамином Т является подходящим.

[231] Карбоксильные боковые группы (аспартил или глутамил) селективно модифицируют с помощью реакции с карбодиимидами (R'-N=C=N--R'), где R и R' необязательно представляют собой различные алкильные группы, такие как 1-циклогексил-3-(2-морфолинил-4-этил)карбодиимид или 1-этил-3-(4-азониа-4,4-диметилфенил)карбодиимид. Кроме того, аспартильные и глутамильные остатки превращают в аспарагинильные и глутаминильные остатки за счет реакции с ионами аммония.

[232] Дериватизация бифункциональными средствами применима для перекрестного сшивания антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению с

нерастворимой в воде матрицей-подложкой или поверхностью для применения в ряде различных способов. Обычно используемые сшивающие средства включают, например, сложные эфиры 1,1-бис(диазоацетил)-2-фенилэтана, глутаральдегида, N-гидроксисукцинимида, например, сложные эфиры 4-азидосалициловой кислоты, гомобифункциональные сложные имидоэфиры, включая сложные дисукцинимидильные эфиры, такие как 3,3'-дитиобис(сукцинимидилпропионат) и бифункциональные малеимиды, такие как бис-N-малеимидо-1,8-октан. Дериватизирующие средства, такие как метил-3-[(п-азидофенил)дитио]пропиоимидат, в результате дают фотоактивируемые промежуточные соединения, которые способны образовывать поперечные связи в присутствии света. Альтернативно, для иммобилизации белков применяют реакционноспособные водонерастворимые матрицы, такие как активируемые цианогенбромидом углеводы, и реакционноспособные субстраты, описанные в патентах США №№ 3969287; 3691016; 4195128; 4247642; 4229537 и 4330440, применяются для иммобилизации белка.

[233] Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто дезамидируют до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков Альтернативно, эти остатки дезамидируются в умеренно кислых условиях. Любая форма этих остатков находится в пределах объема настоящего изобретения.

[234] Другие модификации включают гидроксилирование пролина 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 С-концевой карбоксильной группы.

[235] Другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающих молекул, включенных в объем настоящего изобретения, предусматривает изменение паттерна гликозилирования белка. Как известно из уровня техники, профили гликозилирования могут зависеть как от последовательности белка (например, от присутствия или отсутствия конкретных аминокислотных остатков гликозилирования, обсуждаемых ниже), так и от клетки-хозяина или организма, в которых продуцируется белок. Конкретные системы экспрессии обсуждаются ниже.

[236] Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо N-связанным, либо О-связанным. N-связанный относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-Х-серина и аспарагин-Х-треонина, где Х 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. О-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к

гидроксиаминокислоте, наиболее часто серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[237] Добавление сайтов гликозилирования в антигенсвязывающую молекулу 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 может быть осуществлено путем добавления или замены одним или несколькими сериновыми или треониновыми остатками в исходной последовательности (для O-связанных сайтов гликозилирования). Для удобства аминокислотную последовательность антигенсвязывающей молекулы предпочтительно изменяют 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 требуемые аминокислоты.

[238] Другим средством увеличения числа углеводных фрагментов в антигенсвязывающей молекуле является химическое или ферментативное сочетание гликозидов с белком. Эти процедуры предпочтительны по той причине, что они не требуют продуцирования белка в клетке-хозяине, которая обладает способностями к гликозилированию для N- и O-связанного гликозилирования. В зависимости от используемого вида сопряжения сахар(сахара) может быть присоединен 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.

[239] Удаление углеводных фрагментов, присутствующих в исходной антигенсвязывающей молекуле, можно осуществлять химическим или ферментативным способом. Химическое дегликозилирование требует воздействия на белок соединением трифторметансульфоновой кислоты или эквивалентным соединением. Такая обработка приводит в результате к расщеплению большинства или всех сахаров за исключением связывающего 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 на полипептиды может быть достигнуто путем применения ряда эндо- и экзо-гликозидаз, как описано в Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350. Гликозилирование в потенциальных сайтах гликозилирования может быть предотвращено путем применения соединения туникамицина, которое описано в Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105. Туникамицин блокирует образование белок-N-гликозидных связей.

[240] Другие модификации антигенсвязывающей молекулы также предусмотрены в

данном документе. Например, другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающей молекулы включает связывание антигенсвязывающей молекулы с различными небелковыми полимерами, включая без ограничения различные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полиоксиалкилены или сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, как это описано в патентах США №№ 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 или 4179337. Кроме того, как известно из уровня техники, можно проводить аминокислотные замены в различных положениях в антигенсвязывающей молекуле, например, чтобы облегчить добавление полимеров, таких как PEG.

[241] В некоторых вариантах осуществления ковалентная модификация антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению предусматривает добавление одной или нескольких меток. Группу, применяемую в качестве метки, можно сочетать с антигенсвязывающей молекулой 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 быть радиоактивными или тяжелыми изотопами, как например, радиоизотопы или радионуклиды (например, ^{3}H, ^{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;

заранее определенные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой молнии, связывающие участки для вторичных антител, домены, связывающие металлы, метки эпитопов и т. п.).

[242] 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-фикоэритрин (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.

[243] 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, H3H 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 (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, патенты США №№ 5292658; 5418155; 5683888; 5741668; 5777079; 5804387; 5874304; 5876995; 5925558).

[244] Антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению также может содержать дополнительные домены, которые, например, способствуют выделению молекулы или связаны с адаптированным фармакокинетическим профилем молекулы. Домены, которые способствуют выделению антигенсвязывающей молекулы, 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 Myc-метка, HAT-метка, HA-метка, TAP-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 раскрываемые в данном документе антигенсвязывающие молекулы могут содержать домен с His-меткой, который обычно известен как повтор последовательных остатков His в аминокислотной последовательности молекулы, предпочтительно из пяти и более, предпочтительно из шести остатков His (гекса-гистидин). His-метка может быть расположена, например, на N- или C-конце антигенсвязывающей молекулы, предпочтительно она расположена на C-конце. Наиболее предпочтительно гекса-гистидиновая метка (HHHHHH) (SEQ ID NO:16) связана посредством пептидной связи с C-концом антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению. Кроме того, с полигистидиновой меткой можно комбинировать конъюгатную систему PLGA-PEG-PLGA для применений с замедленным высвобождением и для улучшения фармакокинетического профиля.

[245] Также предусматриваются модификации аминокислотных

последовательностей антигенсвязывающих молекул, описанных в данном документе. Например, может потребоваться улучшение аффинности связывания и/или других биологических свойств антигенсвязывающей молекулы. Варианты аминокислотных последовательностей антигенсвязывающих молекул получают путем введения соответствующих нуклеотидных замен в нуклеиновую кислоту антигенсвязывающих молекул или путем синтеза пептида. Все из описанных ниже модификаций аминокислотной последовательности должны в результате приводить к получению такой антигенсвязывающей молекулы, которая по-прежнему сохраняет требуемую биологическую активность (связывание с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM и с CD3) немодифицированной исходной молекулы.

[246] Термины “аминокислота” или “аминокислотный остаток”, как правило, относятся к аминокислоте, имеющей принятое в данной области техники определение, такой как аминокислота, выбранная из группы, состоящей из аланина (Ala или A); аргинина (Arg или R); аспарагина (Asn или N); аспарагиновой кислоты (Asp или D); цистеина (Cys или C); глутамина (GIn или Q); глутаминовой кислоты (GIu или E); глицина (GIy или G); гистидина (His или H); изолейцина (He или I); лейцина (Leu или L); лизина (Lys или K); метионина (Met или M); фенилаланина (Phe или F); пролина (Pro или P); серина (Ser или S); треонина (Thr или T); триптофана (Trp или W); тирозина (Tyr или Y) и валина (VaI или V), хотя при необходимости можно применять модифицированные, синтетические или редкие аминокислоты. Обычно аминокислоты можно разделить на группы, имеющие неполярную боковую цепь (например, Ala, Cys, He, Leu, Met, Phe, Pro, VaI); отрицательно заряженную боковую цепь (например, Asp, GIu); положительно заряженную боковую цепь (например, Arg, His, Lys) или незаряженную полярную боковую цепь (например, Asn, Cys, GIn, GIy, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp и Tyr).

[247] Модификации аминокислот включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в пределах аминокислотных последовательностей антигенсвязывающих молекул. С целью получения конечной конструкции осуществляют любую комбинацию из делеции, вставки и замены, при условии, что конечная конструкция обладает необходимыми характеристиками. Изменения аминокислот также могут изменять посттрансляционные процессы, которым подвергаются антигенсвязывающие молекулы, такие как изменение количества или положения сайтов гликозилирования.

[248] Например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот могут быть вставлены, заменены или удалены в каждом CDR (конечно же в зависимости от их длины), тогда как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот могут быть вставлены, заменены или удалены в каждом FR. Предпочтительно вставки аминокислотной последовательности в антигенсвязывающую молекулу включают слияния с амино- и/или карбоксильными концевыми группами по длине от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 остатков до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки внутри последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков.

Вариант со вставкой антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению включает слияние фермента с N-концом или с C-концом антигенсвязывающей молекулы или слияние с полипептидом.

[249] Сайты, представляющие наибольший интерес для мутагенеза с заменой, включают (без ограничения) CDR тяжелой и/или легкой цепей, в частности, гипервариабельные участки, но также предполагаются изменения FR в тяжелой и/или легкой цепях. Замены предпочтительно представляют собой консервативные замены, описанные в данном документе. Предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот могут быть замещены в CDR, тогда как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот могут быть замещены в каркасных участках (FR) в зависимости от длины CDR или FR. Например, если последовательность CDR охватывает 6 аминокислот, подразумевается возможность замены одной, двух или трех из этих аминокислот. Аналогично, если последовательность CDR охватывает 15 аминокислот, подразумевается возможность замены одной, двух, трех, четырех, пяти или шести из этих аминокислот.

[250] Применимый способ идентификации определенных остатков или участков в антигенсвязывающих молекулах, которые являются предпочтительными местоположениями для мутагенеза, называется “аланин-сканирующий мутагенез”, описанный Cunningham и Wells в Science, 244: 1081-1085 (1989). В данном случае идентифицируют остаток или группу остатков-мишеней в пределах антигенсвязывающей молекулы (например, заряженные остатки, такие как Arg, Asp, His, Lys и Glu) и заменяют их нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (наиболее предпочтительно аланином или полиаланином), чтобы повлиять на взаимодействие аминокислот с эпитопом.

[251] Затем те местоположения аминокислот, которые демонстрируют функциональную чувствительность к заменам, корректируют путем введения дополнительных или других вариантов в участках замен или для них. Таким образом, хотя участок для введения варианта аминокислотной последовательности определяют предварительно, собственно природа мутации не нуждается в предварительном определении. Например, чтобы проанализировать или оптимизировать характеристики мутации в данном сайте, можно провести аланин-сканирующий или случайный мутагенез в кодоне- или участке-мишени и провести скрининг экспрессированных вариантов антигенсвязывающей молекулы в отношении оптимальной комбинации требуемой активности. Методики осуществления мутаций с замещением в предварительно определенных участках в ДНК с известной последовательностью, хорошо известны, например, это мутагенез с праймером M13 и ПЦР-мутагенез. Скрининг мутантов проводят с применением анализов антигенсвязывающей активности, такой как связывание CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM или CD3.

[252] Как правило, если аминокислоты заменены в одной или нескольких или во всех CDR тяжелой и/или легкой цепей, то предпочтительно, чтобы полученная таким

образом последовательность “с заменами” была на по меньшей мере 60% или 65%, более предпочтительно на 70% или 75%, еще более предпочтительно на 80% или 85% и особенно предпочтительно на 90% или 95% идентична “исходной” последовательности CDR. Это означает, что степень идентичности с последовательностью “с заменами” зависит от длины CDR. Например, CDR, содержащая 5 аминокислот, предпочтительно является на 80% идентичной своей замещенной последовательности, чтобы по меньшей мере одна аминокислота была заменена. Соответственно, CDR антигенсвязывающей молекулы могут иметь различную степень идентичности со своими замещенными последовательностями, например, у CDRL1 это может составлять 80%, тогда как у CDRL3 это может составлять 90%.

[253] Предпочтительные замены (замещения) представляют собой консервативные замены. Однако предусматривается любая замена (в том числе неконсервативная замена или одна или несколько из “иллюстративных замен”, перечисленных в таблице 3 ниже), при условии, что антигенсвязывающая молекула сохраняет свою способность к связыванию с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM посредством первого домена и к CD3 эпсилон посредством второго домена и/или его CDR, характеризующихся идентичностью с такой последовательностью с заменами (которая на по меньшей мере 60% или 65%, более предпочтительно на 70% или 75%, еще более предпочтительно на 80% или 85% и особенно предпочтительно на 90% или 95% идентична “исходной” последовательности CDR).

[254] Консервативные замены приведены в таблице 3 под заглавием "предпочтительные замены". Если такие замены приводят к изменению биологической активности, тогда можно вносить более существенные изменения, обозначенные в таблице 3 как "иллюстративные замены" или дополнительно описанные ниже в отношении классов аминокислот, а продукты можно подвергать скринингу в отношении необходимой характеристики.

Таблица 3. Аминокислотные замены

Исходная аминокислота	Иллюстративные замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	val, leu, ile	Val
Arg (R)	lys, gln, asn	Lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	Gln
Asp (D)	glu, asn	Glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	Ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu

Leu (L)	Норлейцин, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	Ala	ala
Ser (S)	Thr	thr
Thr (T)	Ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

[255] Существенные модификации биологических свойств антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению осуществляют путем выбора замен, значительно различающихся по своему эффекту в отношении поддержания (a) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде листовой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в целевом участке или (c) объема боковой цепи. Встречающиеся в природе остатки подразделяют на группы на основании общих свойств боковых цепей: (1) гидрофобные: норлейцин, met, ala, val, leu, ile; (2) нейтральные гидрофильные: cys, ser, thr, asn, gln; (3) кислые: asp, glu; (4) основные: his, lys, arg; (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: gly, pro; и (6) ароматические: trp, tyr, phe.

[256] Неконсервативные замены включают замену представителя одного из этих классов представителем другого класса. Любой остаток цистеина, не принимающий участия в поддержании надлежащей конформации антигенсвязывающей молекулы, обычно можно заменять серином, чтобы улучшить устойчивость молекулы к окислению и предотвратить аномальное перекрестное сшивание. Напротив, в антитело можно добавить цистеиновую(цистеиновые) связь(связи) для улучшения его стабильности (особенно если антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как Fv-фрагмент).

[257] Для аминокислотных последовательностей идентичность последовательности и/или сходство определяется с помощью стандартных методик, известных из уровня техники, включая без ограничения алгоритм локальной идентичности последовательности по Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2:482, алгоритм выравнивания идентичности последовательностей по Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48:443, поиск по методу сходства по Pearson и Lipman, 1988, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444, компьютеризированные реализации данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Мэдисон, Висконсин), программу Best Fit sequence, описанную в Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387-395, предпочтительно с применением параметров по умолчанию, или посредством просмотра. Предпочтительно процент идентичности

рассчитывают с помощью FastDB, основываясь на следующих параметрах: штраф за несовпадение 1; штраф за введение гэпа 1; штраф за длину гэпа 0,33; и штраф за связывание 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis", Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

[258] Примером используемого алгоритма является PILEUP. PILEUP создает множественное выравнивание последовательностей из группы связанных последовательностей, используя последовательные попарные выравнивания. Он также может построить дерево, показывающее кластеризационные взаимосвязи, используемые для создания выравнивания. PILEUP использует упрощение метода последовательного выравнивания Feng & Doolittle, 1987, J. Mol. Evol. 35:351-360; способ подобен тому, который описан в Higgins and Sharp, 1989, CABIOS 5:151-153. Используемые параметры PILEUP включают стандартный штраф за введение гэпа 3,00, стандартный штраф за удлинение гэпа 0,10 и оцениваемые концевые гэпы.

[259] Другим примером используемого алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; и Karin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5787. Особенно применимой программой BLAST является программа WU-BLAST-2, созданная Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology 266:460-480. В WU-BLAST-2 используются несколько параметров поиска, для большинства из которых установлены стандартные значения. Корректируемые параметры установлены со следующими значениями: длина перекрывания=1, доля перекрывания=0,125, пороговая длина слова (T)= II. Параметры HSP S и HSP S2 являются динамическими значениями и устанавливаются самой программой в зависимости от состава конкретной последовательности и состава конкретной базы данных, по которой проводится поиск представляющей интерес последовательности; при этом данные значения могут быть скорректированы для повышения чувствительности.

[260] Дополнительным используемым алгоритмом является BLAST с введением гэпов согласно Altschul et al., 1993, Nucl. Acids Res. 25:3389-3402. В BLAST с введением гэпов используются баллы замены BLOSUM-62; пороговый параметр T установлен на 9; метод двух хитов для инициации удлинений без введения гэпов придает удлинению гэпа k значение 10+k; Xu установлен на 16, и Xg установлен на 40 для стадии поиска в базе данных и 67 для завершающей стадии алгоритмов. Выравнивания с в введением гэпами запускаются с помощью балла, соответствующего приблизительно 22 битам.

[261] Как правило, аминокислотная гомология, сходство или идентичность между отдельными вариантными CDR или последовательностями VH/VL составляет по меньшей мере 60% с последовательностями, приведенными в данном документе, и, чаще всего, с предпочтительно возрастающей гомологией или идентичностью, составляющей по меньшей мере 65% или 70%, более предпочтительно по меньшей мере 75% или 80%, даже более предпочтительно по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% и почти 100%. Аналогичным образом “процент (%) идентичности последовательности нуклеиновой кислоты” относительно последовательности нуклеиновой кислоты у связывающих белков, идентифицированных в данном документе, определяется как процент нуклеотидных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны с нуклеотидными остатками в кодирующей последовательности антигенсвязывающей молекулы. В конкретном способе используется модуль BLASTN из WU-BLAST-2 с установленными по умолчанию параметрами, с длиной перекрывания и долей перекрывания установленными на 1 и 0,125 соответственно.

[262] В целом, гомология, сходство или идентичность последовательностей нуклеиновой кислоты между нуклеотидными последовательностями, кодирующими отдельные вариантные CDR, или последовательностями VH/VL и нуклеотидными последовательностями, приведенными в данном документе, составляет по меньшей мере 60% и, чаще всего, с предпочтительно возрастающими степенями гомологии или идентичности, составляющими по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% и почти 100%. Таким образом, “вариантный CDR” или “вариантный участок VH/VL” является таковым, который имеет определенные гомологию, подобие или идентичность с родительскими CDR/VH/VL по настоящему изобретению, а также имеет общую биологическую функцию, включая без ограничения по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% специфичность и/или активность исходных CDR или VH/VL.

[263] В одном варианте осуществления настоящего изобретения процент идентичности с зародышевой линией человека антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению составляет $\geq$ 70% или $\geq$ 75%, более предпочтительно $\geq$ 80% или $\geq$ 85%, еще более предпочтительно $\geq$ 90% и наиболее предпочтительно $\geq$ 91%, $\geq$ 92%, $\geq$ 93%, $\geq$ 94%, $\geq$ 95% или даже $\geq$ 96%. Считается, что идентичность с продуктами генов антитела зародышевой линии человека является важным фактором для снижения риска того, что терапевтические белки будут вызывать иммунный ответ на лекарственное средство у пациента во время лечения. Hwang и Foote (“Immunogenicity of engineered antibodies”; Methods 36 (2005) 3-10) демонстрируют, что уменьшение частей, не являющихся человеческими, в антигенсвязывающих молекулах, представляющих собой лекарственные средства, приводит к снижению риска индуцирования антител к лекарственным средствам у пациентов во время лечения. При сравнении достаточного количества клинически оцененных лекарственных средств на основе антител и соответствующих данных по иммуногенности, была выявлена тенденция, что гуманизация V-участков антител делает белки менее иммуногенными (в среднем для 5,1% пациентов), чем антитела, несущие неизмененные нечеловеческие V-участки (в среднем для 23,59% пациентов). Следовательно, для белковых терапевтических средств на основе V-участка в форме антигенсвязывающих молекул необходима большая степень идентичности с

человеческими последовательностями. Чтобы определить идентичность с зародышевой линией, V-участки VL можно выравнивать с аминокислотными последовательностями V-сегментов и J-сегментов зародышевой линии человека (http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/) с применением программного обеспечения Vector NTI и рассчитывать показатель в процентах для аминокислотной последовательности посредством деления идентичных аминокислотных остатков на общее число аминокислотных остатков VL. То же самое можно осуществлять для VH-сегментов (http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/) за исключением того, что CDR3 VH может быть исключена вследствие высокой степени ее разнообразия и отсутствия в настоящее время партнеров по выравниванию среди CDR3 VH зародышевой линии человека. Затем можно применять рекомбинантные методики для повышения идентичности последовательностей с генами антител зародышевой линии человека.

[264] В дополнительном варианте осуществления биспецифические антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению демонстрируют высокие выходы мономеров в стандартных условиях исследовательского масштаба, например, в стандартном двухстадийном способе очистки. Предпочтительно выход мономеров антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению составляет ≥ 0,25 мг/л супернатанта, более предпочтительно ≥ 0,5 мг/л, еще более предпочтительно ≥ 1 мг/л и наиболее предпочтительно ≥ 3 мг/л супернатанта.

[265] Аналогично можно определить выход изоформ димерной антигенсвязывающей молекулы и, следовательно, процентную долю мономера (т. е. мономер: (мономер+димер)) антигенсвязывающих молекул. Показатели продуктивности с учетом мономерных и димерных антигенсвязывающих молекул и рассчитанная процентная доля мономеров, например, могут быть получены на стадии очистки супернатанта культуры с помощью SEC при стандартизированном получении в исследовательских масштабах в роллерных флаконах. В одном варианте осуществления процентное содержание мономеров антигенсвязывающих молекул составляет ≥ 80%, более предпочтительно ≥ 85%, еще более предпочтительно ≥ 90% и наиболее предпочтительно ≥ 95%.

[266] В одном варианте осуществления антигенсвязывающих молекул предпочтительно характеризуются стабильностью в плазме крови (соотношением EC50 с плазмой крови и EC50 без плазмы крови), составляющей ≤ 5 или ≤ 4, более предпочтительно ≤ 3,5 или ≤ 3, еще более предпочтительно ≤ 2,5 или ≤ 2 и наиболее предпочтительно ≤ 1,5 или ≤ 1. Стабильность в плазме крови антигенсвязывающей молекулы может быть проверена путем инкубации конструкции в плазме крови человека при 37°C в течение 24 часов с последующим определением EC50 в анализе цитотоксичности с высвобождением ^{51}хрома. Эффекторные клетки в анализе цитотоксичности могут представлять собой стимулированные обогащенные человеческие CD8-положительные Т-клетки. Клетками-мишенями могут являться, например, клетки CHO, трансфицированные CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM человека. Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (E:T) может

быть выбрано как 10:1 или 5:1. Применяемый в этих целях пул человеческой плазмы крови получают из крови здоровых доноров, собранной в покрытые EDTA шприцы. Клеточные компоненты удаляют путем центрифугирования, а верхнюю фазу в виде плазмы крови собирают и после этого объединяют. В качестве контроля антигенсвязывающие молекулы разводят непосредственно перед анализом цитотоксичности в среде RPMI-1640. Стабильность в плазме крови рассчитывают как соотношение EC50 (после инкубации плазмы крови) и EC50 (контроля).

[267] Также предпочтительно, чтобы преобразование мономеров в димеры антигенсвязывающих молекул было низким. Степень преобразования можно определять в различных условиях и анализировать с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии. Например, инкубацию мономерных изоформ антигенсвязывающих молекул можно проводить в течение 7 дней при 37°C и концентрациях, например, 100 мкг/мл или 250 мкг/мл в инкубаторе. В таких условиях предпочтительно, чтобы антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению демонстрировали процентное содержание димеров ≤ 5%, более предпочтительно ≤ 4%, еще более предпочтительно ≤ 3%, еще более предпочтительно ≤ 2,5%, еще более предпочтительно ≤ 2%, еще более предпочтительно ≤ 1,5% и наиболее предпочтительно ≤ 1% или ≤ 0,5% или даже 0%.

[268] Также предпочтительно, чтобы биспецифические антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению характеризовались очень низким уровнем преобразования в димеры после некоторого количества циклов замораживания/размораживания. Например, мономер антигенсвязывающей молекулы доводят до концентрации 250 мкг/мл, например, в типичном буфере для составления и подвергают трем циклам замораживания/размораживания (замораживание при -80°C в течение 30 мин с последующим размораживанием в течение 30 мин при комнатной температуре) с последующей высокоэффективной SEC для определения процентной доли исходно мономерной антигенсвязывающей молекулы, которая была преобразована в димерную антигенсвязывающую молекулу. Предпочтительно значения процентного содержания димеров биспецифических антигенсвязывающих молекул составляют ≤ 5%, более предпочтительно ≤ 4%, еще более предпочтительно ≤ 3%, еще более предпочтительно ≤ 2,5%, еще более предпочтительно ≤ 2%, еще более предпочтительно ≤ 1,5% и наиболее предпочтительно ≤ 1% или даже ≤ 0,5%, например, после трех циклов замораживания/размораживания.

[269] Биспецифические антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению предпочтительно демонстрируют хорошую термостабильность с температурой агрегации ≥ 45°C или ≥ 50°C, более предпочтительно ≥ 52°C или ≥ 54°C, даже более предпочтительно ≥ 56°C или ≥ 57°C и наиболее предпочтительно ≥ 58°C или ≥ 59°C. Параметр термостабильности можно определить в контексте температуры агрегации антитела следующим образом: Раствор антитела в концентрации 250 мкг/мл переносят в одноразовую кювету и помещают в устройство для исследования методом динамического

рассеяния света (DLS). Образец нагревают от 40°C до 70°C при скорости нагрева 0,5°C/мин. с постоянным измерением определяемого радиуса. Увеличение радиуса, указывающее на плавление и агрегацию белка, используют для расчета температуры агрегации антитела.

[270] В качестве альтернативы, кривые температуры плавления можно определить посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с определением для антигенсвязывающих молекул значений характеристичной биофизической стабильности белка. Эти эксперименты проводят с использованием устройства MicroCal LLC (Нортхемптон, Массачусетс, США) VP-DSC. Поглощение энергии образцом, содержащим антигенсвязывающую молекулу, регистрируют при температуре от 20°C до 90°C и сравнивают с образцом, содержащим только буфер для составления. Антигенсвязывающие молекулы доводили до конечной концентрации 250 мкг/мл, например, в подвижном буфере для SEC. Для получения соответствующей кривой плавления пошагово повышают общую температуру образца. При каждой температуре T регистрируют поглощение энергии образца и эталона в виде буфера для составления. Разницу в поглощении энергии Cp (ккал/моль/°C) образца минус стандарт наносят на график как зависимость от соответствующей температуры. Температуру плавления определяют как температуру в первом максимуме поглощения энергии.

[271] Также предусматривается, что биспецифические антигенсвязывающие молекулы, взаимодействующие с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3, по настоящему изобретению характеризуются некоторой мутностью (измеренной при OD340 после концентрирования очищенной мономерной антигенсвязывающей молекулы до 2,5 мг/мл и инкубирования в течение ночи), составляющей $\leq$ 0,2, предпочтительно $\leq$ 0,15, более предпочтительно $\leq$ 0,12, еще более предпочтительно $\leq$ 0,1 и наиболее предпочтительно $\leq$ 0,08.

[272] В дополнительном варианте осуществления антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению является стабильной при физиологическом или немного более низком значении pH, т. е. pH от приблизительно 7,4 до 6,0. Чем большей переносимостью условий при отличном от физиологического значении pH, таком как pH 6,0, характеризуется антигенсвязывающая молекула, тем выше степень извлечения антигенсвязывающей молекулы, элюируемой из ионообменной колонки, относительно общего количества загруженного белка. Извлечение антигенсвязывающей молекулы из ионообменной (например, катионной) колонки при показателе приблизительно pH 6,0 составляет предпочтительно $\geq$ 30%, более предпочтительно $\geq$ 40%, более предпочтительно $\geq$ 50%, еще более предпочтительно $\geq$ 60%, еще более предпочтительно $\geq$ 70%, еще более предпочтительно $\geq$ 80%, еще более предпочтительно $\geq$ 90%, еще более предпочтительно $\geq$ 95% и наиболее предпочтительно $\geq$ 99%.

[273] Дополнительно предусматривается, что биспецифические антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению демонстрируют терапевтическую эффективность или противоопухолевую активность. Это можно

оценить, например, в исследовании, как описано в следующем обобщенном примере модели ксенотрансплантата опухоли человека на поздней стадии.

[274] В день 1 исследования 5×10^6 клеток из линии клеток рака, положительной в отношении человеческого антигена клетки-мишени (в данном случае CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM) подкожно инъецируют в правую заднюю боковую часть самок мышей NOD/SCID. Когда средний объем опухоли достиг приблизительно 100 $мм^3$, мышам трансплантировали размноженные in vitro CD3-положительные Т-клетки человека путем инъекции приблизительно 2×10^7 клеток в брюшную полость животных. Мыши из контрольной группы 1, обрабатываемой средой-носителем, не получали эффекторные клетки и применялись в качестве контроля без трансплантации для сравнения с контрольной группой 2, обрабатываемой средой-носителем (получавшей эффекторные клетки), для отслеживания влияния Т-клеток в отдельности на рост опухоли. Обработку биспецифической антигенсвязывающей молекулой начинают, когда средний объем опухоли достигает приблизительно 200 $мм^3$. Средний размер опухоли в каждой группе обработки в день начала обработки не должен статистически отличаться от объема в любой другой группе (дисперсионный анализ). Мышей обрабатывают с помощью биспецифической антигенсвязывающей молекулы, взаимодействующей с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM и CD3, в количестве 0,5 мг/кг/день путем внутривенной болюсной инъекции в течение от приблизительно 15 до 20 дней. Опухоли измеряются штангенциркулем в ходе исследования, и прогрессирование оценивается путем межгруппового сравнения объемов опухолей (TV). Ингибирование роста опухоли T/C [%] определяют путем расчета TV как T/C%=100 x (медианный TV в анализируемой группе)/(медианный TV в контрольной группе 2).

[275] Специалисту в данной области техники известно, как модифицировать или адаптировать определенные параметры этого исследования, такие как количество инъецируемых опухолевых клеток, место инъекции, количество трансплантируемых человеческих Т-клеток, предназначенное для введения количество биспецифических антигенсвязывающих молекул и график введения, получая при этом значимый и воспроизводимый результат. Предпочтительно ингибирование роста опухоли T/C [%] составляет $\leq$ 70 или $\leq$ 60, более предпочтительно $\leq$ 50 или $\leq$ 40, даже более предпочтительно $\leq$ 30 или $\leq$ 20 и наиболее предпочтительно $\leq$ 10 или $\leq$ 5 или даже $\leq$ 2,5. Ингибирование роста опухоли составляет предпочтительно около 100%.

[276] В предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению антигенсвязывающая молекула представляет собой одноцепочечную антигенсвязывающую молекулу.

[277] Также в предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению указанный спейсер содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу

шарнирный_участок-CH2-CH3-линкер-шарнирный_участок-CH2-CH3.

[278] В одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из указанных полипептидных мономеров спейсера имеет аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17-24. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из указанных полипептидных мономеров имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 17-24.

[279] Также в одном варианте осуществления настоящего изобретения домен CH2 одного или предпочтительно каждого (обоих) из полипептидных мономеров спейсера содержит внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик. Как известно из уровня техники, термин “цистеиновый дисульфидный мостик” относится к функциональной группе с общей структурой **R-S-S-**R. Эта связь также называется SS-связью или дисульфидным мостиком и получена путем соединения двух тиоловых групп цистеиновых остатков. Для антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению в особенности предпочтительно, чтобы цистеины, образующие цистеиновый дисульфидный мостик в зрелой антигенсвязывающей молекуле, были введены в аминокислотную последовательность домена CH2, соответствующую положениям 309 и 321 (нумерация по Kabat).

[280] В одном варианте осуществления настоящего изобретения удален участок гликозилирования в положении 314 по Kabat домена CH2. Предпочтительно, что это удаление участка гликозилирования достигается путем замены N314X, где X представляет собой любую аминокислоту, исключающую Q. Указанная замена предпочтительно представляет собой N314G. В более предпочтительном варианте осуществления указанный домен CH2 дополнительно содержит следующие замены (положения в соответствии с Kabat): V321C и R309C (эти замены вводят внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик в положениях 309 и 321 по Kabat).

[281] Предполагается, что предпочтительные характеристики антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению по сравнению, например, с известной из уровня техники биспецифической антигенсвязывающей молекулой с гетеро-Fc, могут быть, помимо прочего, связаны с введением вышеописанных модификаций в домен CH2. Таким образом, для конструкции по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы домены CH2 в спейсере антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению содержали внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик в положениях 309 и 321 по Kabat, и/или участок гликозилирования в положении 314 по Kabat был удален, предпочтительно путем замены N314G.

[282] В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения домены CH2 в спейсере антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению содержат внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик в положениях 309 и 321 по Kabat, а участок гликозилирования в положении 314 по Kabat удален посредством замены N314G. Наиболее предпочтительно, полипептидный мономер спейсера антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению имеет

аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17 и 18.

[283] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается антигенсвязывающая молекула, где

(i) первый домен содержит два вариабельных домена антитела, и второй домен содержит два вариабельных домена антитела;

(ii) первый домен содержит один вариабельный домен антитела, и второй домен содержит два вариабельных домена антитела;

(iii) первый домен содержит два вариабельных домена антитела, и второй домен содержит один вариабельный домен антитела; или

(iv) первый домен содержит один вариабельный домен антитела, и второй домен содержит один вариабельный домен антитела.

[284] Соответственно, первый и второй домены могут представлять собой связывающие домены, каждый из которых содержит два вариабельных домена антитела, таких как домены VH и VL. Примеры таких связывающих доменов, содержащих два вариабельных домена антитела, были описаны выше в данном документе и включают, например, Fv-фрагменты, scFv-фрагменты или Fab-фрагменты, описанные выше в данном документе. В качестве альтернативы либо один, либо оба этих связывающих домена могут содержать только единственный вариабельный домен. Примеры таких однодоменных связывающих доменов, которые описаны в данном документе выше и содержат, например, нанотела или антитела с единственным вариабельным доменом, содержащие только один вариабельный домен, который может представлять собой VHH, VH или VL, которые специфически связывают антиген или эпитоп независимо от других V-участков или доменов.

[285] В предпочтительном варианте осуществления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению второй и третий связывающие домены слиты со спейсером посредством пептидного линкера. Предпочтительный пептидный линкер описан в данном документе выше и характеризуется аминокислотной последовательностью Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т. е. Gly_4Ser (SEQ ID NO: 7), или ее полимерами, т. е. $(Gly_4Ser)x$, где x представляет собой целое число 1 или больше (например, 2 или 3). В особенности предпочтительный линкер для слияния первого и второго доменов со спейсером приведен под SEQ ID NO: 7.

[286] Антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению содержит первый домен, который связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, предпочтительно с внеклеточным(-и) доменом(-ами) (ECD) CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM. Подразумевается, что термин “связывание с внеклеточным доменом CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM” в контексте настоящего изобретения означает, что связывающий домен связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, экспрессируемыми на поверхности

клетки-мишени. Следовательно, первый домен в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, когда они экспрессируются клетками или линиями клеток с естественной экспрессией и/или клетками или линиями клеток, трансформированными или (стабильно/временно) трансфицированными CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM. В предпочтительном варианте осуществления первый связывающий домен также связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM при использовании CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM в качестве молекулы “мишени” или “лиганда” в анализе связывания in vitro, таком как BIAcore или анализ Скэтчарда. “Клетка-мишень” может представлять собой любую прокариотическую или эукариотическую клетку, экспрессирующую CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM на своей поверхности; предпочтительно клетка-мишень представляет собой клетку, которая является частью организма человека или животного, такую как конкретные экспрессирующие CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM раковые или опухолевые клетки.

[287] Предпочтительно, первый связывающий домен связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM/CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM ECD человека. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления он связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM/CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM ECD макака. В наиболее предпочтительном варианте осуществления он связывается с CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM/CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM ECD как человека, так и макака. "Внеклеточный домен CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM" или "CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM ECD" относится к участку или последовательности CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, которые по существу не содержат трансмембранные и цитоплазматические домены CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM. Специалисту в данной области техники будет понятно, что трансмембранный домен, определяемый для полипептида CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM по настоящему изобретению, определяется на основании критериев, обычно применяемых в данной области техники для определения гидрофобного домена такого типа. Точные границы трансмембранного домена могут варьировать, но, вероятнее всего, в пределах не более чем приблизительно 5 аминокислот на каждом конце домена, конкретно упоминаемого в данном документе.

[288] Предпочтительные связывающие домены, которые связываются с CD3, описаны в WO 2010/037836 и WO 2011/121110. Любой связывающий домен для CD3, описанный в этих заявках, можно применять в контексте настоящего изобретения.

[289] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующие антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению. Полинуклеотид представляет собой биополимер, состоящий из 13 или более нуклеотидных мономеров, ковалентно связанных в цепи. ДНК (такие как cDNA) и РНК (такие как mRNA) представляют собой примеры полинуклеотидов с определенной биологической функцией. Нуклеотиды представляют собой органические молекулы, служащие в качестве мономеров или субъединиц молекул нуклеиновых кислот, таких как ДНК или РНК. Молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид может быть двухцепочечной или одноцепочечной, линейной или кольцевой. Предпочтительно она содержится в векторе, который предпочтительно находится в клетке-хозяине. Указанная клетка-хозяин, например, после трансформации или трансфекции вектором или полинуклеотидом по настоящему изобретению, способна к экспрессии антигенсвязывающей молекулы. Для этой цели полинуклеотид или молекула нуклеиновой кислоты функционально связаны с регуляторными последовательностями.

[290] 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 связывает 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. Так как подавляющее большинство генов кодируется абсолютно одинаковым кодом, этот конкретный код часто называют каноническим или стандартным генетическим кодом. Хотя генетический код определяет белковую последовательность для данной кодирующей области, другие геномные участки могут влиять на то, когда и где продуцируются эти белки.

[291] Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрен вектор, содержащий 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. Термин “вектор” охватывает без ограничения плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы. Обычно сконструированные векторы содержат точку начала репликации, участок мультиклонирования и селективный маркер. 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. Современные векторы могут включать дополнительные элементы помимо вставки трансгена и остова: промотор, генетический маркер, устойчивость к антибиотикам, репортерный ген, нацеливающую

последовательность, метку для очистки белка. Векторы, называемые экспрессионными векторами (экспрессионными конструкциями) специально предназначены для экспрессии трансгена в клетке-мишени и обычно содержат регуляторные последовательности.

[292] Термин “регуляторные последовательности” относится к последовательностям ДНК, необходимым для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретном организме-хозяине. Регуляторные последовательности, подходящие для прокариот, например, включают промотор, необязательно операторную последовательность и сайт связывания рибосом. Известно, что в эукариотических клетках используются промоторы, сигналы полиаденилирования и энхансеры.

[293] Нуклеиновая кислота является “функционально связанной”, если она размещена в функциональной взаимосвязи с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК, кодирующая предпоследовательность или лидерную последовательность для секреции, функционально связана с ДНК, кодирующей полипептид, если она экспрессируется в виде белка-предшественника, участвующего в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они влияют на транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосом функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен таким образом, чтобы содействовать трансляции. В целом “функционально связанные” означает, что связанные последовательности ДНК являются смежными, а в случае лидерной последовательности для секреции являются смежными и находятся в рамке считывания. При этом энхансеры не должны быть смежными. Связывание осуществляется путем лигирования в удобных сайтах рестрикции. Если такие участки не существуют, используют синтетические адапторы или линкеры в соответствии с традиционной практикой.

[294] “Трансфекция” представляет собой процесс преднамеренного введения молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (в том числе векторов) в клетки-мишени. Этот термин используется в основном для невирусных методик в эукариотических клетках. Трансдукцию часто используют 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 проводить с помощью фосфата кальция, путем электропорации, путем сжимания клеток или путем смешивания катионного липида с материалом для получения липосом, которые сливаются с клеточной мембраной и откладывают свой груз внутри.

[295] Термин “трансформация” используют для описания невирусного переноса молекул нуклеиновых кислот или полинуклеотидов (включая векторы) в бактерии и также в не принадлежащие животным эукариотические клетки, включая клетки растений. Следовательно, трансформация представляет собой генетическое изменение бактериальной или не принадлежащей животному эукариотической клетки в результате

прямого поглощения через клеточную(клеточные) мембрану(мембраны) из окружающей среды и последующее включение экзогенного генетического материала (молекул нуклеиновых кислот). Трансформацию можно осуществлять с помощью искусственных средств. Для того, чтобы произошла трансформация, клетки или бактерии должны находиться в состоянии компетенции, которое может наступать в виде ограниченного во времени ответа на внешние условия, такие как голодание и плотность клеток.

[296] Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрена клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом/молекулой нуклеиновой кислоты или вектором по настоящему изобретению. Предполагается, что применяемые в данном документе термины “клетка-хозяин” или “клетка-реципиент” включают любую отдельную клетку или культуру клеток, которые могут быть или были реципиентами векторов, молекул экзогенной нуклеиновой кислоты и полинуклеотидов, кодирующих антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению; и/или реципиентами антигенсвязывающей молекулы как таковой. Введение соответствующего материала в клетку проводят путем трансформации, трансфекции и т. д. Также предполагается, что термин “клетка-хозяин” включает потомство или потенциальное потомство одной клетки. Поскольку в последующих поколениях могут иметь место определенные модификации вследствие естественной, случайной или преднамеренной мутации или вследствие влияния со стороны окружающей среды, такое потомство может в действительности быть не полностью идентичным (по морфологии или по комплекту геномной или общей ДНК) родительской клетке, но по-прежнему включаться в объем термина, применяемого в данном документе. Подходящие клетки-хозяева включают прокариотические или эукариотические клетки и также включают без ограничения бактерии, клетки дрожжей, клетки грибов, клетки растений и клетки животных, такие как клетки насекомых и клетки млекопитающих, например, мыши, крысы, макака или человека.

[297] Антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению можно получать в бактериях. После экспрессии антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению выделяют из клеточной массы E. coli в растворимой фракции, и ее можно очищать посредством, например, аффинной и/или эксклюзионной хроматографии. Завершающую очистку можно проводить аналогично способу очистки антитела, экспрессируемого, например, в клетках CHO.

[298] Кроме прокариот, подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению являются эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи. Saccharomyces cerevisiae, или обыкновенные 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. wickeramii (ATCC 24178), K. waltii (ATCC 56500), K. drosophilarum (ATCC 36906), K. thermotolerans и K. marxianus; yarrowia (EP 402

226); Pichia pastoris (EP 183 070); Candida; Trichoderma reesia (EP 244 234); Neurospora crassa; 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.

[299] Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированной антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению получены из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Было идентифицировано множество штаммов и вариантов бакуловирусов и соответствующие пермиссивные клетки-хозяева от таких насекомых-хозяев, как Spodoptera frugiperda (гусеница), Aedes aegypti (комар), Aedes albopictus (комар), Drosophila melanogaster (плодовая мушка) и Bombyx mori. Общедоступными 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.

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

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

[302] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ получения антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по

настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих экспрессию антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, и извлечение полученной антигенсвязывающей молекулы из культуры.

[303] Применяемый в данном документе термин “культивирование” относится к поддержанию, дифференцировке, росту, пролиферации и/или размножению клеток in vitro в подходящих условиях в среде. Термин “экспрессия” включает любую стадию, участвующую в получении антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, в том числе без ограничения транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную модификацию и секрецию.

[304] При применении рекомбинантных методик антигенсвязывающую молекулу можно получать внутри клетки, в периплазматическом пространстве, или она может секретироваться непосредственно в среду. Если антигенсвязывающую молекулу получают внутри клетки, то на первой стадии дебрис в форме частиц, представляющий собой либо клетки-хозяева, либо лизированные фрагменты, удаляют, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. В Carter et al., Bio/Technology 10: 163-167 (1992) описана процедура выделения антител, секретируемых в периплазматическое пространство E. coli. Вкратце, клеточную массу размораживают в присутствии ацетата натрия (pH 3,5), EDTA и фенилметилсульфонилфторида (PMSF) в течение приблизительно 30 мин. Клеточный дебрис можно удалить путем центрифугирования. Если антитело секретируется в среду, образцы надосадочной жидкости из таких систем экспрессии, как правило, вначале концентрируют с применением коммерчески доступного фильтра для концентрирования белков, например, ультрафильтрационной установки Amicon или Millipore Pellicon. На любой из предыдущих стадий может быть включен ингибитор протеазы, такой как PMSF, для ингибирования протеолиза, и могут быть включены антибиотики для предотвращения роста случайно занесенных загрязнителей.

[305] Антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, полученную из клеток-хозяев, можно выделять или очищать, например, с применением хроматографии на гидроксилапатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии. Также доступны другие методики очистки белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, обращенно-фазовая HPLC, хроматография на силикагеле, хроматография на гепарин-сефарозе (SEPHAROSE^{TM}), хроматография на анионообменной или катионообменной смоле (как например, в колонке с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусирование, SDS-PAGE и осаждение сульфатом аммония в зависимости от антитела, которое необходимо извлечь. Если антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению содержит домен CH3, то для очистки применима смола Bakerbond ABX (J.T. Baker, Филлипсберг, Нью-Джерси).

[306] Аффинная хроматография является предпочтительной методикой очистки. Матрица, к которой присоединяется аффинный лиганд, наиболее часто является агарозой, но также доступны другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или поли(стиролдивинил)бензол, обеспечивают

большую скорость потока и меньшее время обработки по сравнению с агарозой.

[307] Более того, в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению или антигенсвязывающую молекулу, полученную согласно способу по настоящему изобретению. В случае фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы гомогенность антигенсвязывающей молекулы составляла ≥ 80%, более предпочтительно ≥ 81%, ≥ 82%, ≥ 83%, ≥ 84% или ≥ 85%, еще предпочтительнее ≥ 86%, ≥ 87%, ≥ 88%, ≥ 89% или ≥ 90%, еще предпочтительнее ≥ 91%, ≥ 92%, ≥ 93%, ≥ 94% или ≥ 95% и наиболее предпочтительно ≥ 96%, ≥ 97%, ≥ 98% или ≥ 99%.

[308] 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 множество антигенсвязывающих молекул 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 композиции предпочтительно являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции.

[309] Композиции по настоящему изобретению могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. В целом применяемый в данном документе “фармацевтически приемлемый носитель” означает какие-либо и 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.

[310] В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие антигенсвязывающую молекулу 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. В этом отношении в настоящем изобретении могут применяться вспомогательные вещества для широкого спектра целей, таких как регулирование физических, химических или биологических свойств составов, таких как регулирование вязкости, и/или способы по настоящему изобретению, предназначенные для повышения эффективности и/или

стабилизации таких составов, и способы, направленные против деградации и ухудшения качества, например, по причине стрессов, возникающих в ходе изготовления, доставки, хранения, подготовки перед использованием, введения и после него.

[311] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы состава, предназначенные для изменения, поддержания или сохранения, например, значения pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции (см., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18" Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company). В таких вариантах осуществления подходящие материалы для составления могут включать без ограничения

аминокислоты, такие как глицин, аланин, глутамин, аспарагин, треонин, пролин, 2-фенилаланин, в том числе заряженные аминокислоты, предпочтительно лизин, ацетат лизина, аргинин, глутамат и/или гистидин;

противомикробные средства, такие как антибактериальные и противогрибковые средства;

антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, метионин, сульфит натрия или гидрогенсульфит натрия;

буферы, буферные системы и буферные средства, которые применяются с целью поддержания композиции при физиологическом значении pH или немного более меньшем значении pH, предпочтительно значении pH меньше, чем 4,0-6,5; примеры буферов представляют собой борат, бикарбонат, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты, сукцинат, фосфат и гистидин; например, Tris-буфер при pH приблизительно 7,0-8,5;

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

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

биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры;

объемообразующие средства, такие как маннит или глицин;

хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA);

изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию;

комплексообразующие средства, такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин;

наполнители;

моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); при этом углеводы могут быть невосстанавливающими сахарами, предпочтительно трегалозой, сахарозой, октосульфатом, сорбитом или ксилитом;

(низкомолекулярные) белки, полипептиды или белковые носители, такие как

человеческий или бычий сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины, предпочтительно человеческого происхождения;

красители и ароматизаторы;

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

разбавители;

эмульсификаторы;

гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон;

солеобразующие противоионы, такие как натрий;

консерванты такие как противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие средства, инертные газы и т. п.; примеры представляют собой хлорид бензалкония, бензойную кислоту, салициловую кислоту, тимеросал, фенэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновою кислоту или пероксид водорода);

комплексы металлов, такие как комплексы Zn-белок;

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

сахара и сахароспирты, такие как трегалоза, сахароза, октосульфат, маннит, сорбит или ксилит, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, миоинозитоза, галактоза, лактит, рибит, миоинозит, галактит, глицерин, циклиты (например, инозит), полиэтиленгликоль; и многоатомные сахароспирты;

суспендирующие средства;

поверхностно-активные вещества или увлажняющие средства такие как плюроники, PEG, сложные эфиры сорбита, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал; при этом поверхностно-активные вещества могут быть детергентами с предпочтительной молекулярной массой > 1,2 кДа и/или простым полиэфиром с предпочтительной молекулярной массой > 3 кДа; неограничивающие примеры для предпочтительных детергентов представляют собой Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 и Tween 85; неограничивающие примеры для предпочтительных простых полиэфиров представляют собой PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 и PEG 5000;

средства, повышающие стабильность, такие как сахароза или сорбит;

средства, повышающие тоничность, такие как галиды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит, сорбит;

среды-носители для парентерального введения, включая раствор хлорида натрия, раствор Рингера с декстрозой, хлорид натрия с декстрозой, раствор Рингера с лактатом или нелетучие масла;

среды-носители для внутривенного введения, включая жидкость и добавки питательных веществ, добавки электролитов (например, лежащие в основе раствора Рингера с декстрозой).

[312] В контексте настоящего изобретения, фармацевтическая композиция, которая предпочтительно является жидкой композицией, или которая может быть твердой композицией, полученной путем лиофилизации, или может быть восстановленной жидкой композицией, содержит

(a) антигенсвязывающую молекулу, содержащую по меньшей мере четыре связывающих домена, где

• первый и третий домены связываются с поверхностным антигеном клетки-мишени и характеризуются изоэлектрической точкой (pI) в диапазоне от 4 до 9,5;

• второй и четвертый домены связываются с CD3 и характеризуются pI в диапазоне от 8 до 10, предпочтительно от 8,5 до 9,0; и

• спейсер, предпочтительно содержащий два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирный участок, домен CH2 и домен CH3, при этом указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера;

(b) по меньшей мере одно буферное средство;

(c) по меньшей мере один сахарид и

(d) по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество;

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

[313] В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается, что по меньшей мере одно буферное средство присутствует при концентрации в диапазоне 5-200 мМ, более предпочтительно при концентрации в диапазоне 10-50 мМ. В контексте настоящего изобретения предусматривается, что по меньшей мере один сахарид выбран из группы, состоящей из моносахарида, дисахарида, циклического полисахарида, сахароспирта, линейного разветвленного декстрана или линейного неразветвленного декстрана. Также в контексте настоящего изобретения предусматривается, что дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы и маннита, сорбита и их комбинаций. В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается, что сахароспирт представляет собой сорбит. В контексте настоящего изобретения предусматривается, что по меньшей мере один сахарид присутствует при концентрации в диапазоне от 1 до 15% (вес/об.), предпочтительно при концентрации в диапазоне от 9 до 12% (вес/об.).

[314] Также в контексте настоящего изобретения предусматривается, что по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80, полоксамера 188, плюроника F68, Triton X-100, полиоксиэтилена, PEG 3350, PEG 4000 и их комбинаций. В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается, что по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество присутствует при концентрации в диапазоне от 0,004 до 0,5% (вес/об.), предпочтительно в диапазоне от 0,001 до 0,01% (вес/об.). В контексте настоящего изобретения предусматривается, что значение pH композиции находится в диапазоне от 4,0 до 5,0, предпочтительно составляет 4,2. Также в контексте

настоящего изобретения предусматривается, что фармацевтическая композиция характеризуется осмолярностью в диапазоне от 150 до 500 мОсм. В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается, 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 предусматривается, что указанное одно или несколько вспомогательных средств присутствуют при концентрации в диапазоне 0,1-15% (вес/об.).

[315] Также в контексте настоящего изобретения предусматривается, что фармацевтическая композиция содержит

(a) антигенсвязывающую молекулу, рассмотренную выше,

(b) 10 мМ глутамата или ацетата,

(c) 9% (вес/об.) сахарозы или 6% (вес/об.) сахарозы и 6% (вес/об.) гидроксипропил-β-циклодекстрина,

(d) 0,01% (вес/об.) полисорбата 80,

и при этом значение pH жидкой фармацевтической композиции составляет 4,2.

[316] В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается, что антигенсвязывающая молекула 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.

[317] Для специалистов в данной области техники очевидно, что различные составляющие фармацевтической композиции (например, перечисленные выше) могут оказывать различные 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. д.

[318] Подразумевается, что композиция по настоящему изобретению может содержать в дополнение к определенному в данном документе полипептиду по настоящему изобретению 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 (например, кортикостероиды), лекарственные средства, модулирующие воспалительную реакцию, лекарственные средства, действующие на кровеносную систему, и/или средства, такие как цитокины, известные из уровня техники. Также предусматривается, что антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению применяется в качестве средства для комбинированной терапии, т. е. в комбинации с другим противораковым лекарственным препаратом.

[319] В определенных вариантах осуществления оптимальные фармацевтические композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость in vivo

высвобождения и скорость in vivo выведения антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления основная среда-носитель или основной носитель в фармацевтической композиции могут являться либо водными, либо неводными по своей природе. Например, подходящими средой-носителем или носителем могут являться вода для инъекций, физиологический солевой раствор или искусственная спинномозговая жидкость, возможно, дополненная другими материалами, традиционно используемыми в композициях для парентерального введения. Нейтральный буферный солевой раствор или солевой раствор, смешанный с сывороточным альбумином, являются дополнительным примером сред-носителей. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула композиций по настоящему изобретению может быть подготовлена для хранения посредством смешивания выбранной композиции, характеризующейся требуемой степенью чистоты, с необязательными средствами для составления (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше) в виде лиофилизированной массы или водного раствора. Кроме того, в определенных вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению может быть составлена в виде лиофилизата с использованием соответствующих вспомогательных веществ, таких как сахароза.

[320] Если предполагается парентеральное введение, то терапевтические композиции для применения в настоящем изобретении могут предусматриваться в виде апирогенного приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего требуемую антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемой среде-носителе. В частности, подходящей средой-носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению составляют в виде стерильного, изотонического раствора, сохраняемого должным образом. В некоторых вариантах осуществления получение может включать составление требуемой молекулы с таким средством, как инъецируемые микросферы, биоразлагаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, которые могут обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может быть доставлен посредством инъекции вещества замедленного всасывания. В некоторых вариантах осуществления также может быть использована гиалуроновая кислота, обладающая эффектом обеспечения пролонгированного действия в системном кровотоке. В определенных вариантах осуществления имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств могут быть использованы для введения требуемой антигенсвязывающей молекулы.

[321] Для специалистов в данной области техники будут очевидны дополнительные фармацевтические композиции, включая составы, содержащие антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению в составах для замедленного высвобождения или контролируемых доставки/высвобождения. Также специалистам в данной области техники известны способы составления ряда других средств с замедленной или

контролируемой доставкой, таких как липосомные носители, биоразлагаемые микрочастицы или пористые гранулы, а также инъекционные вещества замедленного всасывания. Смотрите, например, международную заявку на патент № PCT/US93/00829, в которой описано контролируемое высвобождение пористых полимерных микрочастиц для доставки фармацевтических композиций. Препараты с замедленным высвобождением могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением могут включать сложные полиэфиры, гидрогели, полилактиды (как описано в патенте США № 3773919 и публикации заявки на Европейский патент № EP 058481), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 и Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), этиленвинилацетат (Langer et al., 1981, выше) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (публикация заявки на Европейский патент № EP 133988). Композиции с замедленным высвобождением могут также включать липосомы, которые могут быть получены посредством любого из нескольких способов, известных из уровня техники. См., например, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; публикации заявок на Европейский патент №№ EP 036676; EP 088046 и EP 143949.

[322] Антигенсвязывающую молекулу также можно заключать в микрокапсулы, полученные, например, посредством методик коацервации или посредством полимеризации на границе раздела фаз (например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из полиметилметакрилата соответственно), в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

[323] Фармацевтические композиции, применяемые для введения in vivo, как правило, представлены в виде стерильных препаратов. Стерилизация может быть достигнута посредством фильтрации с помощью стерильных фильтрационных мембран. Если композиция лиофилизирована, то стерилизация с помощью данного способа может быть выполнена либо до лиофилизации и восстановления, либо после них. Композиции для парентерального введения можно хранить в лиофилизированной форме или в растворе. Как правило, 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.

[324] Другой аспект настоящего изобретения включает самобуферизующиеся составы антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, которые можно применять в качестве фармацевтических композиций, что описано в международный заявке на патент WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599). Доступные различные объяснения, касающиеся стабилизации белка, а также материалов для составления и

способов, применимых в этом отношении, как, например, Arakawa et al., “Solvent interactions in pharmaceutical formulations,” Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., “Physical stabilization of proteins in aqueous solution” в RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE, Carpenter and Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002), и Randolph et al., “Surfactant-protein interactions”, Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002), в частности, смотрите части, относящиеся к вспомогательным веществам и связанным с ними процессам для самобуферизующихся составов на основе белков в соответствии с настоящим изобретением, в особенности к фармацевтическим продуктам на основе белков и процессам для применений в ветеринарии и/или медицине человека.

[325] Соли могут быть использованы в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения с целью, например, регулирования ионной силы и/или изотоничности состава и/или улучшения растворимости и/или физической стабильности белка или другого ингредиента композиции в соответствии с настоящим изобретением. Хорошо известно, что ионы могут стабилизировать нативное состояние белков путем связывания с заряженными остатками на поверхности белка и путем экранирования заряженных и полярных групп в белке и снижения силы 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 уменьшить межмолекулярные электростатические взаимодействия и за счет этого предотвращать или уменьшать агрегацию и нерастворимость белка.

[326] Ионные соединения существенно различаются по своему воздействию на белки. Был разработан ряд категориальных градаций ионов и их влияний на белки, которые можно применять в составлении фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением. Одним из примеров является ряд Хофмейстера, который ранжирует ионные и полярные неионные растворенные вещества по их влиянию на конформационную стабильность белков в растворе. Стабилизирующие растворенные вещества называются “космотропными”. Дестабилизирующие растворенные вещества называются “хаотропными”. Космотропы обычно используются в высоких концентрациях (например, > 1 моль/л сульфата аммония) для осаждения белков из раствора (“высаливание”). Хаотропы обычно используются для денатурации и/или для солюбилизации белков (“всаливания”). Относительная эффективность ионов в отношении “всаливания” и “высаливания” определяет их положение в ряду Гофмейстера.

[327] Свободные аминокислоты можно использовать в составах антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению в соответствии с различными вариантами осуществления настоящего изобретения в качестве объемообразующих средств, стабилизаторов и антиоксидантов, а также для других стандартных вариантов применения. Лизин, пролин, серин и аланин могут быть

использованы для стабилизации белков в составе. Глицин применим в лиофилизации для обеспечения правильной структуры и свойств массы. Аргинин может быть применим для ингибирования агрегации белка как в жидких, так и в лиофилизированных составах. Метионин применяют в качестве антиоксиданта.

[328] Полиолы включают сахара, например, маннит, сахарозу и сорбит, и многоатомные спирты, такие как, например, глицерин и пропиленгликоль, и для целей обсуждения в данном документе полиэтиленгликоль (PEG) и родственные ему вещества. Полиолы являются космотропными. Они представляют собой применимые стабилизирующие средства как в жидких, так и в лиофилизированных составах для защиты белков от физических и химических процессов деградации. Полиолы также применимы для регулирования тоничности составов. В число полиолов, применимых в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, входит маннит, обычно применяемый для обеспечения структурной стабильности массы в лиофилизированных составах. Это обеспечивает структурную стабильность массы. Обычно его применяют с лиопротектором, например сахарозой. Сорбит и сахароза являются одними из предпочтительных средств для регулирования тоничности и в качестве стабилизаторов для защиты от стрессов, обусловленных замораживанием-размораживанием, в ходе транспортировки или получения сыпучих материалов в процессе производства. Восстанавливающие сахара (которые содержат свободные альдегидные или кетоновые группы), такие как глюкоза и лактоза, могут гликировать поверхностные остатки лизина и аргинина. Следовательно, они обычно не входят в число предпочтительных полиолов для применения в соответствии с настоящим изобретением. Кроме того, сахара, которые образуют такие реакционноспособные соединения, такие как сахароза, которая гидролизуется до фруктозы и глюкозы в кислых условиях, и, следовательно, вызывает гликирование, также не входят в число предпочтительных полиолов по настоящему изобретению в этом отношении. PEG применим для стабилизации белков и в качестве криопротектора, и может в этом отношении применяться в настоящем изобретении.

[329] Варианты осуществления составов антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению дополнительно предусматривают поверхностно-активные вещества. Молекулы белка могут быть подвержены адсорбции на поверхностях и денатурации и последующей агрегации на границах раздела воздух-жидкость, твердое тело-жидкость и жидкость-жидкость. Эти эффекты обычно обратно пропорциональны концентрации белка. Как правило, эти вредные взаимодействия обратно пропорциональны концентрации белка и обычно усугубляются физическим перемешиванием, например, возникающим при транспортировке и манипуляции с продуктом. Поверхностно-активные вещества обычно применяются для предотвращения, минимизации или уменьшения поверхностной адсорбции. Применимые поверхностно-активные вещества в настоящем изобретении в этом отношении включают полисорбат 20, полисорбат 80, другие сложные эфиры жирных кислот и сорбитанполиэтоксилатов и полоксамер 188. Поверхностно-активные вещества также обычно применяются для

контроля конформационной стабильности белка. Применение поверхностно-активных веществ в этом отношении является специфичным для белка, поскольку любое указанное поверхностно-активное вещество обычно стабилизирует одни белки и дестабилизирует другие.

[330] Полисорбаты чувствительны к окислительной деградации и, зачастую, при поставке содержат достаточное количество пероксидов, чтобы вызвать окисление боковых цепей белковых остатков, особенно метионина. Следовательно, полисорбаты следует применять осторожно, и при их применении следует их использовать в наименьшей эффективной концентрации. В этом отношении полисорбаты служат примером общего правила, согласно которому вспомогательные вещества следует применять в их наименьших эффективных концентрациях.

[331] Варианты осуществления составов антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению дополнительно предусматривают один или несколько антиоксидантов. В некоторой степени вредное окисление белков может быть предотвращено в фармацевтических составах путем поддержания надлежащих уровней кислорода и температуры окружающей среды и избегания воздействия света. Антиоксидантные вспомогательные вещества также могут применяться для предотвращения окислительной деградации белков. К числу применимых антиоксидантов в этом отношении относятся восстанавливающие средства, поглотители кислорода/свободных радикалов и хелатирующие средства. Антиоксиданты для применения в терапевтических составах на основе белков в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно являются водорастворимыми и сохраняют свою активность в течение всего срока годности продукта. EDTA является предпочтительным антиоксидантом в соответствии с настоящим изобретением в этом отношении. Антиоксиданты могут повреждать белки. Например, восстанавливающие средства, такие как глутатион в частности, могут нарушать внутримолекулярные дисульфидные связи. Таким образом, антиоксиданты для применения в настоящем изобретении выбраны среди прочих для устранения или достаточного уменьшения возможности повреждения белков в составе.

[332] Составы в соответствии с настоящим изобретением могут включать ионы металлов, которые являются белковыми кофакторами и которые необходимы для образования белковых координационных комплексов, такие как цинк, необходимый для образования определенных суспензий инсулина. Ионы металлов также могут ингибировать некоторые процессы, которые разрушают белки. Однако ионы металлов также катализируют физические и химические процессы, которые разрушают белки. Ионы магния (10-120 мМ) могут быть использованы для ингибирования изомеризации аспарагиновой кислоты до изоаспарагиновой кислоты. Ионы Ca^{+2} (до 100 мМ) могут повышать стабильность дезоксирибонуклеазы человека. Однако Mg^{+2}, Mn^{+2} и Zn^{+2} могут дестабилизировать rhDNase. Анлогичным образом, Ca^{+2} и Sr^{+2} могут стабилизировать фактор VIII, при этом он может быть дестабилизирован ионами Mg^{+2}, Mn^{+2} и Zn^{+2}, Cu^{+2} и

Fe^{+2}, и его агрегация может быть увеличена за счет ионов Al^{+3}.

[333] Варианты осуществления составов антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению дополнительно предусматривают один или несколько консервантов. Консерванты необходимы в разработке многодозовых составов для парентерального введения, которые включают более одного отбора из одного контейнера. Их основная функция заключается в подавлении роста микроорганизмов и обеспечении стерильности продукта в течение всего срока годности или срока применения лекарственного продукта. Традиционно используемые консерванты включают бензиловый спирт, фенол и м-крезол. Хотя консерванты давно применяются с низкомолекулярными препаратами для парентерального введения, разработка составов на основе белков, включающих консерванты, может быть сложной задачей. Консерванты практически всегда оказывают дестабилизирующее действие (агрегацию) на белки, и это стало основным фактором, ограничивающим их использование в многодозовых составах на основе белков. На сегодняшний день большинство лекарственных средств на основе белка были составлены только для однократного применения. Однако, если можно получить многодозовые составы, они имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении удобства для пациентов и улучшении товарного состояния. 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 многоразовых шприцев-ручек. В настоящее время на рынке доступны по меньшей мере четыре таких устройства в виде шприцев-ручек, содержащих составы на основе hGH с добавлением консервантов. Norditropin (жидкость, Novo Nordisk), Nutropin AQ (жидкость, Genentech) и Genotropin (лиофилизированный--двухкамерный картридж, Pharmacia & Upjohn) содержат фенол, в то время как Somatrope (Eli Lilly) содержит м-крезол. 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.

[334] Как и предполагалось, разработка жидких составов, содержащих консерванты, является более сложной задачей, чем лиофилизированных составов. Высушенные сублимацией продукты могут быть лиофилизированы без консерванта и восстановлены разбавителем, содержащим консервант, в ходе применения. Это сокращает время, в течение которого консервант контактирует с белком, значительно минимизируя связанные с этим риски для стабильности. При использовании жидких составов эффективность и стабильность консерванта должны поддерживаться в течение всего срока годности продукта (от 18 до 24 месяцев). Важно отметить, что эффективность консерванта должна быть продемонстрирована в конечном составе, содержащем активное лекарственное средство и все вспомогательные компоненты.

[335] Описанные в данном документе антигенсвязывающие молекулы также можно составлять в виде иммунолипосом. “Липосома” представляет собой небольшую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которая применима для доставки лекарственного средства млекопитающему. Компоненты липосомы обычно имеют бислойную структуру, аналогичную липидной структуре биологических мембран. Липосомы, содержащие антигенсвязывающую молекулу, получают посредством способов, известных из уровня техники, таких как описанные в Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang et al. , Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); в патентах США №№ 4485045 и 4544545 и W0 97/38731. Липосомы с увеличенным временем циркуляции в кровотоке раскрыты в патенте США № 5013556. С помощью способа обращенно-фазового выпаривания можно получить особенно применимые липосомы, в липидном составе которых содержатся фосфатидилхолин, холестерин и PEG-дериватизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экструдируют через фильтры с определенным размером пор с получением липосом желаемого диаметра. Fab'-фрагменты антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению можно конъюгировать с липосомами, как описано в Martin et al. J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982), посредством реакции дисульфидного обмена. В липосоме необязательно содержится химиотерапевтическое средство. См. Gabizon et al. J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

[336] После того, как фармацевтическая композиция была составлена, ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества, кристалла либо 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.

[337] Биологическую активность фармацевтической композиции, указанной в данном документе, можно определять, например, с помощью анализов цитотоксичности, 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 используется в данном документе, относится к ответу на терапию фармацевтической композицией 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 требуемого эффекта, т. е. истощения патологических клеток, например, опухолевых клеток. Эффективность in vivo можно контролировать с помощью общепринятых стандартных способов для соответствующих нозологических форм, включая без ограничения определение количества лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, сортировку клеток с активированной флуоресценцией, забор костного мозга. В дополнение можно использовать клинико-химические параметры, специфические для конкретного заболевания, а также другие общепринятые стандартные способы. Кроме

того, можно использовать компьютерную томографию, рентгеновское исследование, ядерную магнитно-резонансную томографию (например, для оценки ответа на основании критериев Национального института рака [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), позитронно-эмиссионное томографическое сканирование, подсчет количества лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, сортировку клеток с активированной флуоресценцией, аспирацию костного мозга, исследования биоптатов/гистосрезов лимфатических узлов и различные клинико-химические показатели, специфические для лимфомы (например, уровень лактатдегидрогеназы), а также другие общепринятые стандартные способы.

[338] Другой значительной проблемой в разработке лекарственных средств, таких как фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, является прогнозируемое модулирование фармакокинетических свойств. В связи с этим можно установить фармакокинетический профиль лекарственного средства-кандидата, т. е. профиль фармакокинетических параметров, влияющих на способность конкретного лекарственного средства к лечению указанного состояния. Фармакокинетические параметры лекарственного средства, влияющие на способность лекарственного средства к лечению определенной нозологической формы, включают без ограничения время полужизни, объем распределения, метаболизм при первом прохождении через печень и степень связывания с белками сыворотки крови. На эффективность указанного лекарственного средства может влиять любой из показателей, упомянутых выше. Предусмотренной характеристикой антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению, обеспеченных специфической формой Fc, является, например, наличие у них различий в фармакокинетическом поведении. Нацеливающаяся антигенсвязывающая молекула с увеличенным временем полужизни в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно демонстрирует неожиданно увеличенное время пребывания in vivo по сравнению с “каноническими” вариантами указанной антигенсвязывающей молекулы, не характеризующимися HLE.

[339] “Время полужизни" означает время, когда 50% введенного лекарственного средства элиминируется посредством биологических процессов, например, метаболизма, экскреции и т. д. Под "метаболизмом при первом прохождении через печень" подразумевается подверженность лекарственного средства метаболизироваться после первого контакта с печенью, т. е. во время его первого прохождения через печень. “Объем распределения" означает степень удержания лекарственного средства в различных компартментах организма, таких как, например, внутриклеточное и внеклеточное пространство, ткани и органы и т. п., и распределение лекарственного средства в пределах этих компартментов. “Степень связывания с белками сыворотки крови" означает

подверженность лекарственного средства к взаимодействию и связыванию с белками сыворотки крови, такими как альбумин, что приводит к уменьшению или потере биологической активности лекарственного средства.

[340] Фармакокинетические параметры также включают биодоступность, лаг-период (Tlag), Tmax, скорость абсорбции, начало действия и/или Cmax для заданного количества вводимого лекарственного средства. “Биодоступность” означает количество лекарственного средства в компартменте крови. “Лаг-период" означает задержку по времени между введением лекарственного средства и его обнаружением и возможность его измерения в крови или плазме крови. “Tmax” представляет собой время, за которое достигается максимальная концентрация лекарственного средства в крови, а “Cmax” представляет собой максимальную концентрацию в крови, наблюдаемую для данного лекарственного средства. На время, необходимое для достижения концентрации лекарственного средства в крови или ткани, которая требуется для биологического действия, влияют все параметры. Фармакокинетические параметры биспецифических антигенсвязывающих молекул, проявляющих межвидовую специфичность, которые можно определить в доклиническом тестировании на животных с участием приматов, отличных от шимпанзе, как указано выше, также изложены, например, в публикации Schlereth et al. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

[341] В предпочтительном аспекте настоящего изобретения фармацевтическая композиция является стабильной в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C. Как очевидно из прилагающихся примеров, качество антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению по сравнению с качеством соответствующих существующему уровню техники антигенсвязывающих молекул можно исследовать, используя различные системы. Считается, что такие тесты соответствуют “ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C and Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Biotech *Biotechnological/Biological Products Q6B”* и, таким образом, выбраны для обеспечения профиля, указывающего на стабильность, что обеспечивает уверенность в том, что изменения в идентичности, чистоте и эффективности продукта обнаружены. Является общепринятым, что термин чистота является относительным термином. Вследствие влияния гликозилирования, дезамидирования или других видов гетерогенности абсолютную чистоту биотехнологического/биологического продукта, как правило, следует оценивать с помощью более чем одного способа, а полученное значение чистоты зависит от способа. В целях испытания стабильности исследования в отношении чистоты должны фокусироваться на способах определения продуктов деградации.

[342] Для оценки качества фармацевтической композиции, содержащей антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, можно проводить анализ, например, анализ содержания растворимых агрегатов в растворе (HMWS, оцениваемые с помощью эксклюзионной хроматографии). Предпочтительно, чтобы стабильность в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C характеризовалась

содержанием менее 1,5% HMWS, предпочтительно менее 1% HMWS.

[343] Предпочтительный состав для антигенсвязывающей молекулы в виде фармацевтической композиции может, например, содержать компоненты состава, описанные ниже.

Состав: фосфат калия, гидрохлорид L-аргинина, дигидрат трегалозы, полисорбат 80 при pH 6,0

[344] Другие примеры для оценки стабильности антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению в форме фармацевтической композиции предусмотрены в прилагаемых примерах 4-12. В этих примерах варианты осуществления антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению исследуют в отношении различных стрессовых условий в различных фармацевтических составах, а результаты сравнивают с другими увеличивающими время полужизни (HLE) форматами биспецифической привлекающей Т-клетки антигенсвязывающей молекулы-активатора, которые известны из уровня техники. В целом предусматривается, что антигенсвязывающие молекулы, обеспеченные специфической формой Fc в соответствии с настоящим изобретением, как правило, более стабильны в широком диапазоне стрессовых условий, таких как стрессовое воздействие температуры и света, по сравнению с антигенсвязывающими молекулами, обеспеченными различными форматами HLE и без какого-либо формата HLE (например, “канонических” антигенсвязывающих молекул). Указанная температурная стабильность может относиться как к пониженной (ниже комнатной температуры, включая замораживание), так и к повышенной (выше комнатной температуры, включая значения температуры до или выше температуры тела) температуре. Специалисту в данной области техники понятно, что такая улучшенная стабильность в отношении стресса, которого трудно избежать при практической реализации в клинических условиях, делает антигенсвязывающую молекулу более безопасной, так как при практической реализации в клинических условиях возникнет меньше продуктов деградации. Соответственно, указанная повышенная стабильность означает повышенную безопасность.

[345] В одном варианте осуществления представлена антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению или антигенсвязывающая молекула, полученная согласно способу по настоящему изобретению, для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности проявлений рака, коррелирующегося с экспрессией CD20, CD22, FLT3, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM или сверхэкспрессией CD20, CD22, FLT3, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, такого как рак предстательной железы.

[346] Описанные в данном документе составы применимы в качестве фармацевтических композиций в лечении, уменьшении интенсивности проявлений и/или предупреждении описанного в данном документе патологического состояния у нуждающегося в этом пациента. Термин "лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Лечение включает

применение или введение состава в организм, выделенную ткань или клетку пациента, у которого имеется заболевание/нарушение, симптом заболевания/нарушения или предрасположенность к заболеванию/нарушению, с целью лечения, излечения, смягчения, облегчения, изменения, исправления, уменьшения интенсивности проявлений, улучшения или воздействия на заболевание, симптом заболевания или предрасположенность к заболеванию.

[347] Термин “уменьшение интенсивности проявлений”, применяемый в данном документе, относится к улучшению болезненного состояния пациента, у которого имеется заболевание, как указано в данном документе ниже, путем введения антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту. Такое улучшение может также рассматриваться как замедление или остановка прогрессирования заболевания, имеющегося у пациента. Применяемый в данном документе термин “предупреждение” означает предотвращение возникновения или повторного возникновения у пациента статуса наличия у него опухоли, или рака, или метастатического рака, как указано в данном документе ниже, путем введения антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

[348] Термин “заболевание” относится к любому состоянию, для которого будет наблюдаться положительный результат лечения с помощью антигенсвязывающей молекулы или фармацевтической композиции, описанных в данном документе. Он включает хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые являются причиной предрасположенности млекопитающего к рассматриваемому заболеванию.

[349] “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. Злокачественные новообразования обычно называют раком. Они обычно инвазируют и разрушают окружающую ткань и могут образовывать метастазы, т. е. они распространяются в другие части, ткани или органы тела. Следовательно, термин “метастатический рак” охватывает метастазы в другие ткани или органы, отличные от места происхождения опухоли. Лимфомы и лейкозы являются лимфоидными новообразованиями. Для целей настоящего изобретения они также охватываются терминами “опухоль” или “рак”.

[350] Термин “вирусное заболевание” описывает заболевания, которые являются результатом вирусной инфекции у субъекта.

[351] Применяемый в данном документе термин “иммунологическое нарушение” описывает, в соответствии с общим определением этого термина, иммунологические нарушения, такие как аутоиммунные заболевания, виды гиперчувствительности, иммунодефициты.

[352] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ лечения или уменьшения интенсивности проявлений рака, коррелирующего с экспрессией CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM или сверхэкспрессией CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению или антигенсвязывающей молекулы, полученной согласно способу по настоящему изобретению. Биспецифическое одноцепочечное антитело к CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAMxCD3 является, в частности, преимущественным для терапии рака, предпочтительно солидных опухолей, более предпочтительно карцином и рака предстательной железы.

[353] Термины “нуждающийся субъект” или “нуждающийся в лечении” включают тех, у кого уже имеется нарушение, а также тех, у кого нарушение должно быть предупреждено. Нуждающийся субъект или "пациент" включает человека или других субъектов-млекопитающих, которые получают либо профилактическое, либо терапевтическое лечение.

[354] Антигенсвязывающую молекулу 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 в концентрациях, которые являются приемлемыми для данного участка введения.

[355] Таким образом, составы и композиции могут быть получены в соответствии с настоящим изобретением для доставки любым подходящим путем введения. В контексте настоящего изобретения пути введения включают без ограничения

местные пути (такие как накожный, ингаляционный, назальный, глазной, аурикулярный/ушной, вагинальный, мукозальный);

энтеральные пути (такие как пероральный, желудочно-кишечный, подъязычный, сублабиальный, буккальный, ректальный);

парентеральные пути (такие как внутривенный, внутриартериальный, внутрикостный, внутримышечный, внутримозговой, интрацереброventрикулярный, эпидуральный, интратекальный, подкожный, внутрибрюшинный, экстраамниотический, внутрисуставной, внутрисердечный, внутрикожный, внутриочаговый, внутриматочный, интравезикальный, интравитреальный, трансдермальный, интраназальный, трансмукозальный, интрасиновиальный, интралюминальный).

[356] Фармацевтические композиции и антигенсвязывающая молекула по настоящему изобретению в особенности применимы для парентерального введения, например, подкожной или внутривенной доставки, например, путем инъекции, такой как болюсная инъекция, или путем инфузии, такой как непрерывная инфузия. Фармацевтические композиции могут быть введены с помощью устройств 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.

[357] В частности, в настоящем изобретении предусмотрено непрерывное введение подходящей композиции. В качестве неограничивающего примера непрерывное или по сути непрерывное, т. е. продолжительное введение можно осуществлять с помощью небольшой насосной системы, носимой пациентом, для дозирования подачи терапевтического средства в организм пациента. Фармацевтическую композицию, содержащую антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, можно вводить с помощью указанных насосных систем. В целом такие насосные системы известны из уровня техники, а их работа обычно основана на периодической замене картриджей, содержащих подлежащее инфузии терапевтическое средство. Замена картриджа в такой насосной системе влечет за собой временное прерывание или какое-либо иное прерывание потока терапевтического средства в организм пациента. В таком случае фаза введения перед заменой картриджа и фаза введения после замены картриджа по-прежнему будут подпадать в определение фармацевтических средств и способов по настоящему изобретению, составляющих вместе одно “непрерывное введение” такого терапевтического средства.

[358] Продолжительное или непрерывное введение антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению может быть внутривенным или подкожным, и осуществляться посредством устройства для доставки жидкости или небольшой насосной системы, включающей механизм подачи жидкости для подачи жидкости из резервуара и приводной механизм для приведения в действие механизма подачи. Насосные системы для подкожного введения могут включать иглу или канюлю для пронизывания кожи пациента и доставки подходящей композиции в организм пациента. Указанные насосные системы могут быть напрямую прикреплены или присоединены к коже пациента независимо от расположения вен, артерий и кровяных сосудов, за счет чего обеспечивается непосредственный контакт между насосной системой и кожей пациента. Насосная система может быть присоединена к коже пациента в течение от 24 часов до нескольких суток. Насосная система может иметь небольшой размер с резервуаром для небольших объемов. В качестве неограничивающего примера объем резервуара для введения подходящей фармацевтической композиции может составлять от 0,1 до 50 мл.

[359] Продолжительное введение также может осуществляться трансдермальным путем посредством пластыря, носимого на коже и заменяемого через определенные интервалы времени. Специалисту в данной области техники известны подходящие для этой цели системы на основе пластырей для доставки лекарственного средства. Следует отметить, что трансдермальное введение особенно подходит для непрерывного введения, так как замену первого использованного пластыря можно преимущественно осуществлять одновременно с размещением нового второго пластыря, например, на поверхности кожи,

непосредственно вблизи первого использованного пластыря и непосредственно перед удалением первого использованного пластыря. Проблем с прерыванием потока или прекращением действия питающей ячейки не возникает.

[360] 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 самом составе, в котором белок находился перед лиофилизацией.

[361] Композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту в подходящей дозе, которую можно определить, например, с помощью исследований с повышением дозы путем введения возрастающих доз описанной в данном документе антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, демонстрирующей межвидовую специфичность, отличным от шимпанзе приматам, например, макакам. Как указано выше, описанную в данном документе антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, демонстрирующую межвидовую специфичность, преимущественно можно использовать в идентичной форме в доклинических исследованиях на отличных от шимпанзе приматах и в качестве лекарственного средства на людях.

[362] Термин "эффективная доза" или "эффективная дозировка" определяется как количество, достаточное для достижения или по меньшей мере частичного достижения желаемого эффекта. Термин "терапевтически эффективная доза" определяется как количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного прерывания заболевания и его осложнений у пациента, который уже страдает заболеванием. Количества или дозы, эффективные для этого применения, будут зависеть от состояния, подлежащего лечению (показания), доставляемой антигенсвязывающей молекулы, 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 или размера органа) и/или состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента и общего состояния собственной иммунной системы пациента.

[363] Типичная дозировка может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 30 мг/кг или больше в зависимости от вышеупомянутых факторов. В конкретных вариантах осуществления дозировка может находиться в диапазоне от 1,0 мкг/кг до приблизительно 20 мг/кг, оптимально от 10 мкг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от 100 мкг/кг до приблизительно 5 мг/кг.

[364] Терапевтически эффективное количество антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению предпочтительно приводит к снижению тяжести симптомов заболевания, повышению частоты или длительности бессимптомных периодов или предупреждению нарушений или недееспособности вследствие поражения заболеванием.

Для лечения заболеваний, коррелирующих с экспрессией CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM, как описано в данном документе выше, терапевтически эффективное количество антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, в данном случае антигенсвязывающей молекулы к CS1, BCMA, CD20, CD22, FLT3, CD123, CLL1, CHD3, MSLN или EpCAM/к CD3, предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли 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 ингибировать рост опухоли можно оценить в животной модели, прогностической в отношении эффективности.

[365] Фармацевтическую композицию можно вводить в виде единственного терапевтического средства или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами, такими как противораковые средства терапии, в случае необходимости, например, другими белковыми и небелковыми лекарственными средствами. Эти лекарственные средства можно вводить одновременно с композицией, содержащей определенную в данном документе антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, или отдельно, до или после введения указанной антигенсвязывающей молекулы в определенные временные интервалы и в определенных дозах.

[366] Термин “эффективная и нетоксичная доза”, применяемый в данном документе, относится к переносимой дозе антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, достаточно высокой для того, чтобы вызвать истощение патологических клеток, устранение опухоли, уменьшение размеров опухоли или стабилизацию заболевания без или по существу без значительных токсических эффектов. Такие эффективные и нетоксичные дозы можно определить, например, с помощью исследований с повышением дозы, описанных в данной области техники, и они должны быть ниже дозы, индуцирующей серьезные нежелательные побочные явления (дозолимитирующая токсичность, DLT).

[367] Термин “токсичность”, применяемый в данном документе, относится к токсическим эффектам лекарственного средства, которые проявляются в виде нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений. Эти побочные явления могут относиться к отсутствию переносимости лекарственного средства в целом и/или отсутствию локальной переносимости после введения. Токсичность также может включать тератогенное или карциногенное действие, вызываемое лекарственным средством.

[368] Термин “безопасность", “безопасность in vivo” или “переносимость”, применяемый в данном документе, определяет введение лекарственного средства без индуцирования серьезных нежелательных явлений непосредственно после введения (местная переносимость) и в течение более длительного периода применения лекарственного средства. “Безопасность”, “безопасность in vivo” или “переносимость”

можно оценивать, например, через равные промежутки времени в ходе периода лечения и последующего наблюдения. Измерения включают клиническую оценку, например, проявления во внутренних органах, и исследование отклонений от нормальных лабораторных показателей. Можно проводить клиническую оценку и записывать/зашифровывать отклонения от нормальных результатов в соответствии со стандартами NCI-CTC и/или MedDRA. Проявления во внутренних органах могут включать такие критерии, как аллергия/иммунология, кровь/костный мозг, сердечная аритмия, коагуляция и т. п., как описано, например, в общих терминологических критериях нежелательных явлений v3.0 (CTCAE). Лабораторные параметры, которые можно исследовать, включают, например, гематологические показатели, клиническую химию, профиль коагуляции и анализ мочи, а также исследование других жидкостей организма, таких как сыворотка крови, плазма крови, лимфатическая или спинномозговая жидкость, ликвор и т. п. Таким образом, безопасность можно оценить, например, посредством физического осмотра, методик визуализации (т. е. ультразвукового исследования, рентгеновского исследования, КТ-сканирования, магнито-резонансной томографии (МРТ), других измерений с помощью технических устройств (т. е. электрокардиограммы), показателей жизнедеятельности, путем измерения лабораторных параметров и записи нежелательных явлений. Например, нежелательные явления у отличных от шимпанзе приматов в вариантах применения и способах по настоящему изобретению можно исследовать с помощью гистопатологических и/или гистохимических способов.

[369] Вышеуказанные термины также перечислены, например, в Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997.

[370] И наконец, в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению или полученную согласно способу по настоящему изобретению, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, полинуклеотид по настоящему изобретению, вектор по настоящему изобретению и/или клетку-хозяина по настоящему изобретению.

[371] В контексте настоящего изобретения термин “набор” означает два или более компонентов, один из которых соответствует антигенсвязывающей молекуле, фармацевтической композиции, вектору или клетке-хозяину по настоящему изобретению, упакованных вместе в контейнере, реципиенте или иным образом. Следовательно набор может быть описан как набор продуктов и/или инструментов, достаточных для достижения определенной цели, которые могут продаваться как единое целое.

[372] 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 антигенсвязывающую молекулу 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 антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению, такие как шприц, насос, инфузионная система и т. п., средства для восстановления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению и/или средства для разбавления антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению.

[373] В настоящему изобретении также предусмотрены наборы с устройством для однодозового введения. Набор по настоящему изобретению также может содержать первый контейнер, содержащий высушенную/лиофилизированную антигенсвязывающую молекулу, и второй контейнер, содержащий водный состав. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены наборы, содержащие однокамерные и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидким или лиофилизированным содержимым).

*****

[374] Следует отметить, что применяемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на “реагент” включает один или несколько таких различных реагентов, а 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.

[375] Если не указано иное, то термин "по меньшей мере", предшествующий последовательностям элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в серии. Специалисты в данной области техники примут во внимание или будут способны определить путем проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в настоящее изобретение.

[376] Выражение "и/или", применяемое в любой части в данном документе, включает значения "и", "или" и "все элементы или любую другую их комбинацию, объединенные указанным выражением".

[377] В контексте данного документа термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% заданной величины или диапазона. При этом он включает также конкретное число, например, приблизительно 20 включает 20.

[378] Термин “меньше” или “больше” включает конкретное число. Например, менее чем 20 означает меньше или равно. Аналогично более чем или больше чем означает более или равно или больше или равно соответственно.

[379] Во всем настоящем описании и следующей за ним формуле изобретения, если по контексту не требуется иное, слово “содержать” и его вариации, такие как “содержит” и “содержащий”, следует понимать как подразумевающие включение указанного целого

числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение какого-либо другого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий. Термин “содержащий” при использовании в данном документе можно заменить терминами “включающий” или “предусматривающий”, или иногда при использовании в данном документе термином “имеющий”.

[380] Применяемый в данном документе “состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в элементе пункта формулы изобретения. В контексте данного документа выражение "состоящий по существу из" не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявляемого объекта.

[381] В каждом случае любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" можно заменить любым из оставшихся двух терминов.

[382] Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными методологиями, протоколами, материалами, реагентами и веществами и т. д., описанными в данном документе, и, следовательно, может варьироваться. Употребляемая в данном документе терминология используется только в целях описания конкретных вариантов осуществления, и не подразумевает ограничения настоящего изобретения, которое определяется исключительно формулой изобретения.

[383] 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.

[384] Лучшее понимание настоящего изобретения и его преимуществ обеспечат следующие примеры, приведенные исключительно в иллюстративных целях. Подразумевается, что примеры не ограничивают объем настоящего изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

[385] **Пример 1. Анализ цитотоксичности на основе люциферазы с нестимулированными PBMC человека на нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических антигенсвязывающих молекулах для определения расхождения в полезной эффективности**

Выделение эффекторных клеток

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 поставлялись местным банком крови, а PBMC получали на следующий день после забора крови. После центрифугирования в градиенте плотности фиколла и обильных промываний в PBS Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из PBMC путем инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH_4Cl, 10 мМ $KHCO_3$, 100 мкМ EDTA). Оставшиеся лимфоциты в основном включают B- и T-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. PBMC содержали в культуре при 37°C/5% CO_2 в среде RPMI (Gibco) с 10% FCS (Gibco).

Истощение $CD14^+$ и $CD56^+$ клеток

Для истощения $CD14^+$ клеток использовали MicroBeads с CD14 человека (Milteny Biotec, MACS, № 130-050-201), для истощения NK клеток использовали MicroBeads с CD56 человека (MACS, № 130-050-401). PBMC подсчитывали и центрифугировали в течение 10 мин. при комнатной температуре при 300 x g. Супернатант отбрасывали, а клеточный осадок ресуспендировали в буфере для выделения MACS (60 мкл/10^7 клеток). Добавляли MicroBeads с CD14 и MicroBeads с CD56 (20 мкл/10^7 клеток) и инкубировали в течение 15 мин. при 4-8°C. Клетки промывали промывочным буфером AutoMACS (Milteny, № 130-091-222) (1-2 мл/10^7 клеток). После центрифугирования (см. выше) супернатант отбрасывали, а клетки ресуспендировали в буфере для выделения MACS (500 мкл/10^8 клеток). Затем CD14/CD56 негативные клетки выделяли с применением колонок LS (Milteny Biotec, № 130-042-401). PBMC без CD14+/CD56+ клеток доводили до $1{,}2\times10^6$ клеток/мл и 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 мМ буфером Hepes (Biochrom AG, № L1613), 1 мМ пируватом натрия (Biochrom AG,№ L0473) и 100 ед./мл смеси пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, № A2213) при температуре 37°C в инкубаторе до необходимости.

Получение клетки-мишени

Клетки собирали, осаждали центрифугированием и доводили до $1{,}2\times10^5$ клеток/мл в полной среде RPMI. Жизнеспособность клеток определяли с применением Nucleocounter NC-250 (Chemometec) и красителя Solution18, содержащего акридиновый оранжевый и DAPI (Chemometec).

Анализ на основе люциферазы

Данный анализ разрабатывали для количественной оценки лизиса клеток-мишеней в присутствии серийных разведений полиспецифических антигенсвязывающих молекул. Смешивали равные объемы положительных по люциферазе клеток-мишеней и эффекторных клеток (т. е. PBMC без $CD14^+$ и $CD56^+$ клеток) с получением соотношения клеток E:T 10:1. По 42 мкл этой суспензии переносили в каждую лунку 384-луночного планшета. Добавляли 8 мкл серийных разведений соответствующих полиспецифических антигенсвязывающих молекул и антигенсвязывающих молекул отрицательного контроля (антигенсвязывающей молекулы на основе CD3, распознающей нерелевантный антиген-мишень) или полную среду RPMI в качестве дополнительного отрицательного контроля.

Опосредованная полиспецифическим антителом цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением и с 5% CO_2. Затем 25 мкл субстрата (Steady-Glo® Reagent, Promega) переносили в 384-луночный планшет. Только живые, положительные по люциферазе клетки реагируют на субстрат и тем самым создают сигнал люминесценции. Образцы измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов SPARK (TECAN) и анализировали с помощью программного обеспечения Spark Control Magellan (TECAN).

Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом.

$$\text{Цитотоксичность [\%]} = (1 - \frac{\text{RLU}_{\text{Образец}}}{\text{RLU}_{\text{Отрицательный контроль}}}) \times 100$$

RLU=относительные световые единицы.

Отрицательный контроль=клетки без полиспецифической антигенсвязывающей молекулы

С применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad Software, Сан-Диего) строили график процента цитотоксичности в зависимости от соответствующих концентраций полиспецифической антигенсвязывающей молекулы. Кривые доза-ответ анализировали с помощью четырехпараметрических логистических регрессионных моделей для оценки сигмоидных кривых доза-ответ с фиксированным угловым коэффициентом Хилла и рассчитывали значения EC50.

Для анализа цитотоксичности на основе люциферазы использовали следующие линии клеток с экспрессией одной или двух мишеней:

• GSU-LUC wt (CDH3+ и MSLN+),
• GSU-LUC KO CDH3 (CDH3- и MSLN+),
• GSU-LUC KO MSLN (CDH3+ и MSLN-),
• HCT 116-LUC wt (CDH3+ и MSLN+),
• HCT 116-LUC KO CDH3 (CDH3- и MSLN+),
• HCT 116-LUC KO MSLN (CDH3+ и MSLN-).

Таблица 4. Обзор анализов цитотоксичности с 9 разными тестируемыми MSLN-CDH3-взаимодействующими привлекающими Т-клетки молекулами-активаторами

Эффекторные клетки: нестимулированные Т-клетки человека

Клетки-мишени: GSU wt, GSU KO CDH3, GSU KO MSLN

	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на GSU wt	0,151
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на GSU KO CDH3	339
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	256

активатор 1 на GSU KO MSLN	
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на GSU wt	1,389
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на GSU KO CDH3	2900
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на GSU KO MSLN	1725
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на GSU wt	0,556
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на GSU KO CDH3	115
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на GSU KO MSLN	502
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на GSU wt	1,489
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на GSU KO CDH3	315
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на GSU KO MSLN	7657
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на GSU wt	0,920
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на GSU KO CDH3	171
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на GSU KO MSLN	3328
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6 на GSU wt	1,334
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	512

активатор 6 на GSU KO CDH3	
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6 на GSU KO MSLN	3243
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7 на GSU wt	0,042
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7 на GSU KO CDH3	69,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7 на GSU KO MSLN	7,9
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8 на GSU wt	0,865
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8 на GSU KO CDH3	91,5
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8 на GSU KO MSLN	136
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 на GSU wt	0,575
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 на GSU KO CDH3	156
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 на GSU KO MSLN	2626
	EC50 [пМ]
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU wt	857
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU KO CDH3	760
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU KO MSLN	16251
	EC50 [пМ]
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	262

GSU wt	
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU KO CDH3	328
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU KO MSLN	164
	EC50 [пМ]
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU wt	n/a
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU KO CDH3	n/a
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на GSU KO MSLN	n/a

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x CH3 15-E11 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3 x scFc x (G4Q)3 x CH3 15-E11 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3: MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 15-E11 CC x I2L_GQ

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4: CH3 15-E11 CC x I2L x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x MS 15-B12 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5: CH3 15-E11 CC x I2L x (G4Q)3 x scFc x (G4Q)3 x MS 15-B12 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7: MS 15-B12 CC x I2M2 x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x CH3 15-E11 CC x I2M2

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8: CH3 15-E11 CC x I2M2 x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x MS 15-B12 CC x I2M2

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9: MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scFc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2M2

MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор (связывание только MSLN): MS 5-F11 x I2C0 x scFc

CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор (связывание только CDH3): CH3 G8A 6-B12 x I2C0 x scFc

EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор (без связывания): EGFRvIII CC x I2C0 x scFc

Подробные результаты, указывающие на расхождения в селективности

Таблица 5. Значения EC50 в пМ и расхождения наивных клеток GSU по сравнению

с нокаутными клетками GSU

	EC50 GSU KO MSLN [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU wt [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU KO CDH3 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	256	1695	0,151	2245	339
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	1725	1242	1,389	2088	2900
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	502	903	0,556	207	115
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	7657	5142	1,489	212	315
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	3328	3617	0,92	186	171
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-	3243	2429	1,335	384	512

клетки молекула-активатор 6					
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	7,9	187	0,042	1664	69,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8	136	157	0,865	106	91,5
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9	2626	4567	0,575	271	156
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	16251	19,0	857	0,9	760
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	164	0,6	262	1,3	328
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1-9 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU k.o (GSU CDH3 k.o и GSU MSLN k.o.). MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1-9 демонстрировали расхождения в EC50 в более чем 100 раз на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU k.o (GSU CDH3 k.o и GSU MSLN k.o.) (фиг. A) и таблица 5).

Таблица 6. Обзор эффективности 9 тестируемых молекул с использованием следующих клеточных линий.

Эффекторные клетки: нестимулированные Т-клетки человека

Клетки-мишени: HCT 116 wt, HCT 116 KO CDH3, HCT 116 KO MSLN

	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 wt	0,0076
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 KO CDH3	18,3
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 KO MSLN	1,1
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 wt	0,0261
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 KO CDH3	29,2
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 KO MSLN	3,5
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на HCT 116 wt	0,0060
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на HCT 116 KO CDH3	44,5
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на HCT 116 KO MSLN	1,0
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	0,0481

активатор 4 на HCT 116 wt	
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на HCT 116 KO CDH3	37,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на HCT 116 KO MSLN	24,4
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на HCT 116 wt	0,0283
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на HCT 116 KO CDH3	22,6
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на HCT 116 KO MSLN	8,5
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6 на HCT 116 wt	0,0713
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6 на HCT 116 KO CDH3	51,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6 на HCT 116 KO MSLN	8,7
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7 на HCT 116 wt	0,0002
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7 на HCT 116 KO CDH3	0,69
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7 на HCT 116 KO MSLN	0,20
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8 на HCT 116 wt	0,0007
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8 на HCT 116 KO CDH3	1,1
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8 на HCT 116 KO MSLN	0,24

	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 на HCT 116 wt	0,0166
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 на HCT 116 KO CDH3	4,4
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 на HCT 116 KO MSLN	4,1

	EC50 [пМ]
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 wt	0,3
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 KO CDH3	0,69
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 KO MSLN	98,9

	EC50 [пМ]
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 wt	1,6
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 KO CDH3	2055
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 KO MSLN	1,4

	EC50 [пМ]
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 wt	8016
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 KO CDH3	7127
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на HCT 116 KO MSLN	11184

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x CH3 15-E11 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3 x scFc x (G4Q)3 x CH3 15-E11 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3: MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 15-E11 CC x I2L_GQ

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4:

CH3 15-E11 CC x I2L x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x MS 15-B12 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5: CH3 15-E11 CC x I2L x (G4Q)3 x scFc x (G4Q)3 x MS 15-B12 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7: MS 15-B12 CC x I2M2 x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x CH3 15-E11 CC x I2M2

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8: CH3 15-E11 CC x I2M2 x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x MS 15-B12 CC x I2M2

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9: MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scFc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2M2

MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор (связывание только MSLN): MS 5-F11 x I2C0 x scFc

CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор (связывание только CDH3): CH3 G8A 6-B12 x I2C0 x scFc

EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор (без связывания): EGFRvIII CC x I2C0 x scFc

Результаты.

Таблица 7. Значения EC50 в пМ и расхождения наивных клеток HCT 116 по сравнению с нокаутными клетками HCT 116

	EC50 HCT 116 KO MSLN [пМ]	Кратность расхождения	EC50 HCT 116 wt [пМ]	Кратность расхождения	EC50 HCT 116 KO CDH3 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	1,1	145	0,0076	2408	18,3
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	3,5	134	0,0261	1119	29,2
MSLN-CDH3-взаимодействующая	1,0	167	0,006	7417	44,5

привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3					
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	24,4	507	0,0481	786	37,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	8,5	300	0,0283	799	22,6
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	8,7	122	0,0713	727	51,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	0,02	100	0,0002	3450	0,69
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8	0,2	286	0,0007	1571	1,1
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	4,1	247	0,0166	265	4,4

активатор 9					
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	98,9	330	0,3	2	0,69
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	1,4	1	1,6	1289	2055
EGFRvIII-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	11184	n/a	8016	n/a	7127

Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1-9 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках HCT 116 wt по сравнению с соответствующими клетками HCT 116 k.o (HCT 116 CDH3 k.o и HCT 116 MSLN k.o.). MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1-9 демонстрировали расхождения в EC50 в более чем 100 раз на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках HCT 116 wt по сравнению с соответствующими клетками HCT 116 k.o (HCT 116 CDH3 k.o и HCT 116 MSLN k.o.) (фиг. B) и таблица 7).

Таблица 8. Обзор эффективности молекулы 6 с использованием следующих клеточных линий.

Эффекторные клетки: нестимулированные Т-клетки человека

Клетки-мишени: GSU wt, GSU KO CDH3, GSU KO MSLN

Тестируемая молекула: MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6

	EC50 [пМ]
Соотношение E:T 10:1 на GSU wt	0,6
Соотношение E:T 10:1 на GSU KO CDH3	39,6
Соотношение E:T 10:1 на GSU KO MSLN	98,0

	EC50 [пМ]
Соотношение E:T 1:1 на GSU wt	0,8
Соотношение E:T 1:1 на GSU KO CDH3	108
Соотношение E:T 1:1 на GSU KO MSLN	322
	EC50 [пМ]
Соотношение E:T 1:2 на GSU wt	1,0
Соотношение E:T 1:2 на GSU KO CDH3	446
Соотношение E:T 1:2 на GSU KO MSLN	341

Легенда

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ

Результаты.

Таблица 9. Значения EC50 MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 6 и расхождения на наивных клетках GSU по сравнению с нокаутными клетками GSU с использованием разных соотношений эффектор:мишень

Соотношение E:T	EC50 GSU KO MSLN [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU wt [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU KO CDH3 [пМ]
10:1	98,0	163	0,6	66	39,5
1:1	322	403	0,8	135	108
1:2	341	341	1,0	446	446

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6 демонстрировала расхождения в EC50 в более чем 100 раз на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU k.o (GSU CDH3 k.o и GSU MSLN k.o.) при разных соотношениях E:T 10:1, 1:2 и 1:1. При более низких соотношениях E:T, таких как 1:2 и 1:1, были достигнуты большие расхождения в EC50 по сравнению с расхождениями, наблюдаемыми при более высоком соотношении E:T 10:1 (фиг. C) и таблица 9).

[386] **Пример 2. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению**

Анализ цитотоксичности на основе FACS с нестимулированными PBMC человека

Выделение эффекторных клеток

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 поставлялись местным

банком крови, а PBMC получали на следующий день после забора крови. После центрифугирования в градиенте плотности фиколла и обильных промываний в PBS Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из PBMC путем инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH4Cl, 10 мМ KHCO3, 100 мкМ EDTA). Оставшиеся лимфоциты в основном включают B- и T-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. PBMC содержали в культуре при 37°C/5% CO2 в среде RPMI (Gibco) с 10% FBS (Bio West, № S1810).

Выделение Т-клеток человека

Для выделения Т-клеток человека использовали набор для выделения пан-Т-клеток человека (Miltenyi Biotec, MACS, № 130-096-535), чтобы удалить не являющимися мишенями клетки, т. е. моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, В-клетки, стволовые клетки, дендритные клетки, NK-клетки, гранулоциты или эритроидные клетки из раствора клеток PBMC. Поэтому соответствующее количество PBMC центрифугировали в течение 10 мин. при комнатной температуре при 300 x g. Супернатант отбрасывали, а клеточный осадок ресуспендировали в буфере для выделения MACS (PBS Дульбекко (Gibco), 100 мкМ EDTA, 0,5% FBS (Bio West, № S1810)) [40 мкл буфера/1x107 клеток]. Добавляли коктейль Pan T Cell Biotin-Antibody [10 мкл/1x107 клеток] и суспензию инкубировали в течение 5 мин. при 4°C. Затем добавляли буфер для выделения MACS [30 мкл буфера/1x107 клеток] вместе с Anti-Biotin MicroBeads [20 мкл/1x107 клеток)] и суспензию клеток оставляли при 4°C на 10 мин. Затем клеточный раствор наносили на колонки LS (Miltenyi Biotec, № 130-042-401) в магнитном поле подходящего сепаратора Miltenyi для выделения незатронутых Т-клеток, в то время как магнитно меченные клетки, отличные от Т-клеток, оставались на колонке. Колонки промывали 3 раза буфером для выделения MACS. Поток через колонку центрифугировали (см. выше), супернатант отбрасывали, а клетки ресуспендировали в полной среде RPMI, т. е. в среде RPMI1640 (Biochrom AG, № FG1215), дополненной 10% FBS (Bio West, № S1810), 1x заменимыми аминокислотами (Biochrom AG, № K0293), 1 мМ пирувата натрия (Biochrom AG, № L0473) и 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, № A2213) и инкубировали при 37°C до тех пор, пока не потребуется.

Мечение клеток-мишеней для анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC) на основе проточной цитометрии

Для анализа лизиса клеток в анализах на основе проточной цитометрии для мечения трансфицированных мишенями человека клеток CHO или линий раковых клеток в качестве клеток-мишеней и отличия 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 106 клеток/мл, в PBS, содержащем мембранный краситель DiO (5 мкл/106 клеток). После инкубации в течение 3 мин. при 37°C клетки дважды промывали в полной среде RPMI и непосредственно использовали в анализе.

Установка анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC) на основе проточной цитометрии и анализ

Цитотоксическую активность биспецифических привлекающих Т-клетки молекул-активаторов определяли по способности индуцировать опосредованный Т-клетками лизис клеток-мишеней. Поэтому анализировали лизис клеток-мишеней человека в присутствии серийных разведений биспецифических привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и эффекторных клеток.

DiO-меченные клетки-мишени и эффекторные клетки (т. е. пан-Т-клетки) смешивали при соотношении эффекторных и клеток-мишеней (E:T) 10:1 и инкубировали с серийными разведениями соответствующей биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора в 96-луночных планшетах. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO2 и 95% относительной влажности в течение 48 ч. В день анализа клетки переносили в новый 96-луночный планшет и отслеживали потерю целостности мембраны клетки-мишени путем добавления пропидия йода (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.

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 специфического лизиса клеток, соответствующего цитотоксичности, рассчитывали по следующей формуле:

$$\textbf{Цитотоксичность}\ [\%] = \left(\frac{n_{\text{мертвых клеток-мишеней}}}{n_{\text{клеток-мишеней}}}\right) \text{x } 100$$

n=количество событий на лунку.

В некоторых экспериментах цитотоксичность рассчитывали по следующей формуле:

$$\textbf{Цитотоксичность}\ [\%] = \left(1 - \frac{\%_{\text{жизнеспособных клеток-мишеней, обработанных молекулой}}}{\%_{\text{необработанных жизнеспособных клеток-мишеней}}}\right) \text{x } 100$$

$$\%_{\textbf{жизнеспособных целевых клеток}} = \left(1 - \frac{n_{\text{мертвых клеток-мишеней}}}{n_{\text{клеток-мишеней}}}\right) \text{x } 100$$

n=количество событий на лунку.

С применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad Software, Сан-Диего) строили график процента цитотоксичности в зависимости от соответствующих концентраций биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора. Сигмоидальные кривые доза-ответ анализировали с помощью четырехпараметрических моделей логистической регрессии с переменным наклоном и рассчитывали значения EC50.

Для анализа цитотоксичности на основе FACS использовали следующие линии

клеток-мишеней.

CHO huMSLN

Родительские клетки CHO (DHFR-), трансфицированные MSLN человека на pEFDHFR-MTX1, для экспрессии MSLN человека и имитационной последовательностью на pEFDHFR-MTX2.

CHO huEpCAM

Родительские клетки CHO (DHFR-), трансфицированные EpCAM человека на pEFDHFR-MTX2, для экспрессии EpCAM человека и имитационной последовательностью на pEFDHFR-MTX1.

CHO huMSLN huEpCAM

Родительские клетки CHO (DHFR-), трансфицированные MSLN человека на pEFDHFR-MTX1 и EpCAM человека на pEFDHFR-MTX2, для одновременной экспрессии MSLN человека и EpCAM человека

CHO huCLL1

Родительские клетки CHO (DHFR-), трансфицированные CLL1 человека на pEFDHFR, для экспрессии CLL1 человека.

CHO huFLT3

Родительские клетки CHO (DHFR-), трансфицированные FLT3 человека на pEFDHFR, для экспрессии FLT3 человека.

CHO huCLL1 huFLT3

Родительские клетки CHO (DHFR-), трансфицированные CLL1 человека на pEFDHFR-MTX1 и FLT3 человека на pEFDHFR-MTX2, для одновременной экспрессии CLL1 человека и FLT3 человека.

SW48 WT

Линия родительских клеток дикого типа (WT)

SW48 MSLN KO

Линия родительских клеток SW48, в которой нокаутирован ген MSLN (KO)

SW48 CDH3 KO

Линия родительских клеток SW48, в которой нокаутирован ген CDH3 (KO)

Измерение цитокина в анализе in vitro TDCC

Высвобождение цитокинов во время анализа in vitro TDCC измеряли с помощью BD™ Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (BD Biosciences, № 551809). Таким образом, создавали два набора для анализа цитотоксичности с использованием полных PBMC в качестве эффекторных клеток. Через 24 ч. супернатант из одного набора аналитических планшетов удаляли и анализировали уровни цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNFα и IFNγ человека в соответствии с протоколом производителя. Через 48 ч. измеряли цитотоксическую активность другого набора.

Установка анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC) на основе люциферазы и анализ

Положительные по люциферазе клетки-мишени и эффекторные клетки (т. е. пан-Т-

клетки) смешивали при соотношении эффекторных и клеток-мишеней (E:T) 10:1 и инкубировали с серийными разведениями соответствующей биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора в 384-луночных планшетах. Опосредованная нацеливающимися на несколько мишеней антителами цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением и с 5% CO2. Затем 25 мкл субстрата (Steady-Glo® Reagent, Promega) переносили в 384-луночный планшет. Только живые, положительные по люциферазе клетки реагируют на субстрат и тем самым создают сигнал люминесценции. Образцы измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов SPARK (TECAN) и анализировали с помощью программного обеспечения Spark Control Magellan (TECAN).

Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом.

$$\textbf{Цитотоксичность}\ [\%] = (1 - \frac{\mathrm{RLU}_{\text{Образец}}}{\mathrm{RLU}_{\substack{\text{Отрицательный} \\ \text{контроль}}}}) \times 100$$

RLU=относительные световые единицы.

Отрицательный контроль=клетки без полиспецифической антигенсвязывающей молекулы

С применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad Software, Сан-Диего) строили график процента цитотоксичности в зависимости от соответствующих концентраций биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора. Сигмоидальные кривые доза-ответ анализировали с помощью четырехпараметрических моделей логистической регрессии с переменным наклоном и рассчитывали значения EC50. Для анализа цитотоксичности на основе люциферазы использовали следующие линии клеток-мишеней.

HCT 116 LUC WT

Линия родительских клеток дикого типа (WT), трансфицированных люциферазой

HCT 116 LUC MSLN KO

Линия родительских клеток HCT 116 LUC, в которой нокаутирован ген MSLN (KO)

HCT 116 LUC CDH3 KO

Линия родительских клеток HCT 116 LUC, в которой нокаутирован ген CDH3 (KO)

Таблица 10. Значения EC50 для нацеливающихся на одну мишень молекул по сравнению с нацеливающимися на две мишени молекулами на дважды положительных клетках CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

		EC50 [пМ]
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	CHO huCLL1	b.c.t

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	CHO huFLT3	b.c.t
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	CHO huCLL1 huFLT3	1,9
		EC50 [пМ]
FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	CHO huCLL1	b.c.t.
FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	CHO huFLT3	149
FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	CHO huCLL1 huFLT3	57
		EC50 [пМ]
CLL1-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	CHO huCLL1	76
CLL1-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	CHO huFLT3	b.c.t.
CLL1-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор на	CHO huCLL1 huFLT3	36

На фигуре 2 показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и нацеливающихся на одну мишень контрольных привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO и одноположительных huCLL1 клетках-мишенях CHO или huFLT3 клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки. b.c.t: ниже расчетного порогового значения.

	CHO huCLL1 EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huFLT3 EC50 [пМ]**
CLL1-FLT3-взаимодействующая	b.c.t	> 1000	1,9	> 1000	b.c.t

привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1					
CLL1-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	76	2	35,6	-	b.c.t
FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t	-	56,9	3	149

Таблица 11. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC x I2C cc x scFc xFL 4-E9 CC x I2C cc
CLL1-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC xPSMA 76B10 x I2C0 x scFc
FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	PSMA 76-B10 xFL 4-E9 CC x I2C0 x scFc

Результаты. CLL-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 демонстрировала повышенную активность (более низкое значение EC50) на дважды положительных huCLL1 и huFLT3 клетках-мишенях по сравнению с одноположительными huCLL1 или huFLT3 клетками-мишенями. Эта молекула демонстрировала расхождения в селективности, выраженной как EC50, более чем в 1000 раз на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями. CLL-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 содержит два связывающих домена I2C с дисульфидным мостиком, которому способствуют две цистеиновые замены в каркасе scFv в положении 44 и 100 согласно нумерации по Kabat (далее называемые I2C cc 44/100 или I2C cc). Нацеливающиеся на одну мишень контрольные привлекающие Т-клетки молекулы имели сопоставимую активность на одноположительных по сравнению с дважды положительными клетками (разница всего в 2-3 раза).

[387] Пример 3. Расхождение в селективности разных форматов

нацеливающегося на несколько мишеней биспецифического привлекающего Т-клетки полипептида (MBiTEP)

Фигура 3. Кривые цитотоксичности EpCAM-MSLN-привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и нацеливающихся на одну мишень контрольных привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительных huEpCAM клетках-мишенях CHO или huMSLN клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huEpCAM EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huEpCAM huMSLN EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huMSLN EC50 [пМ]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	15	11	1,4	2	2,7
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	19	15	1,3	10	13
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	6,4	7	0,9	17	16
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки	23	10	2,3	10	22

молекула-активатор 4					
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	14	176	0,1	151	12
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	135	155	0,9	511	445
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	5,7	2	3,5	-	b.c.t.
EpCAM-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t.	-	2,8	1	4,1

Таблица 12. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 — EpCAM 5-10 x H2 x scFc x I2Ccc x I2Ccc

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	EpCAM 5-10 x H2 x I2Ccc x I2Ccc x scFc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	EpCAM 5-10 x H2 x I2Ccc x scFc x I2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	EpCAM 5-10 x scFc x H2 x I2Ccc x I2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	EpCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x I2Ccc x H2
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	EpCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x H2 x I2Ccc0
EpCAM-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	EpCAM 5-10x I2C x scFc
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MSLN 5F11 x I2Cx scFc

Результаты. Среди тестируемых EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1-6 EpCAM-MSLN-привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 5 и 6 демонстрируют расхождение в селективности между дважды положительными и одноположительными клетками-мишенями > 100 раз. EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 5 и 6 имеют одну биспецифическую структурную единицу (связывающий мишень домен и связывающий CD3 домен) на N-конце и одну биспецифическую структурную единицу на С-конце, разделенные одноцепочечным доменом Fc домен [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x scFc x связывающий CD3 домен x связывающий мишень домен в EpCAM-MSLN-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 5 соответственно, связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x scFc x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен в EpCAM-MSLN Т-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 6]. Нацеливающиеся на одну мишень контрольные привлекающие Т-клетки молекулы имели сопоставимую активность на одноположительных по сравнению с дважды положительными клетками (разница всего в 1-2 раза).

[388] Пример 4. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов с отличным линкером между связывающим мишень доменом и связывающим CD3 доменом

Фигура 4A. Кривые цитотоксичности EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клетках-мишенях CHO huEpCAM huMSLN и одноположительных huEpCAM клетках-мишенях CHO или huMSLN клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huEpCAM EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huEpCAM huMSLN EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huMSLN EC50 [пМ]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	93	105	0,9	183	162
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	446	541	0,8	175	145

Таблица 13. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO

Легенда	
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	EpCAM 5-10 x I2Ccc -scFc x I2Cccx H2
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	EpCAM 5-10 x$(G_4S)_{10}$ x I2Ccc x scFc x I2Ccc x$(G_4S)_{10}$ xMSLN H2

Результаты. EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали сопоставимую активность на дважды

положительных CHO huEpCAM и huMSLN клетках-мишенях. Эти молекулы демонстрировали повышенную активность (более низкое значение EC50) на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными huEpCAM или CHO huMSLN клетками-мишенями CHO . EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 содержат те же связывающий мишень и связывающий CD3 домены в той же ориентации [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x scFc x связывающий CD3 домен x связывающий мишень домен], но они отличаются линкерными последовательностями между связывающим мишень и связывающим CD3 доменами. С обоими вариантами линкера расхождение в селективности, выраженной как EC50, между дважды положительными клетками-мишенями и одноположительной мишенью является более чем 100-кратным.

Фигура 4B. Кривые цитотоксичности EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клетках-мишенях CHO huEpCAM huMSLN и одноположительных huEpCAM клетках-мишенях CHO или huMSLN клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huEpCAM EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huEpCAM huMSLN EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huMSLN EC50 [пМ]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	40	206	0,19	794	154
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	978	1903	0,51	> 1000	b.c.t.
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	34	148	0,23	383	89
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки	21	104	0,20	226	46

молекула-активатор 4					

Таблица 14. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	EpCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x H2 x I2Ccc0
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	EpCAM 5-10 x$(EAAAK)_{10}$ x I2Ccc x scFc xMSLN H2 x$(EAAAK)_{10}$ x I2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	EpCAM 5-10 x$(G_4S)_3$ x I2Ccc x scFc xMSLN H2 x$(G_4S)_3$ x I2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	EpCAM 5-10 xG_4S x I2Ccc x scFc xMSLN H2 xG_4S x I2Ccc

Результаты. EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3 и 4 демонстрировали повышенную активность (более низкое значение EC50) на дважды положительных huEpCAM и huMSLN клетках-мишенях CHO по сравнению с одноположительными huEpCAM или huMSLN клетками-мишенями CHO. EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2 и 3 содержат те же связывающий мишень и связывающий CD3 домены в той же ориентации [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x scFc x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен], но они отличаются линкерными последовательностями между связывающим мишень и связывающим CD3 доменами. Несмотря на эти различия в длине и последовательности линкера, показанные EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3 и 4 демонстрируют расхождение в селективности, выраженной как EC50, между дважды положительными клетками-мишенями и одноположительными мишенями более чем в 100 раз.

Фигура 4C. Кривые цитотоксичности CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO и одноположительных huCLL1 клетках-мишенях CHO или huFLT3 клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huCLL1 EC50 [nM]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [nM]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huFLT3 EC50 [nM]**
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	130	94	1,39	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	391	98	4,00	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	67	70	0,95	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	177	285	0,62	> 1000	b.c.t.

Таблица 15. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC x I2Ccc x scFc xFL 4-E9 CC x I2Ccc

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	CL1 9-G4 CC x$(EAAAK)_{10}$ x I2Ccc xG_4x scFc xG_4xFL 4-E9 CC x$(EAAAK)_{10}$ x I2Ccc
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	CL1 9-G4 CC xG_4S x I2Ccc xG_4x scFc xG_4xFL 4-E9 CC xG_4S x I2Ccc
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	CL1 9-G4 CC x$(G_4S)_3$ x I2Ccc xG_4x scFc xG_4xFL 4-E9 CC x$(G_4S)_3$ x I2Ccc

Результаты. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3 и 4 демонстрировали повышенную активность (более низкое значение EC50) на дважды положительных huCLL1 и huFLT3 клетках-мишенях CHO по сравнению с одноположительными huCLL1 или huFLT3 клетками-мишенями CHO. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3 и 4 содержат тот же связывающий мишень и связывающий CD3 домены в той же ориентации [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x scFc x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен], но отличаются линкерными последовательностями между связывающим мишень и связывающим CD3 доменами. Несмотря на эти различия, расхождение в селективности, выраженной как EC50, между дважды положительными клетками-мишенями и одноположительными клетками-мишенями является сопоставимым для всех молекул.

[389] Пример 5. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов (MBiTEP) с разными доменами, разделяющими два биспецифических элемента

Фигура 5. Кривые цитотоксичности EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клетках-мишенях CHO huEpCAM huMSLN и одноположительных huEpCAM клетках-мишенях CHO или huMSLN клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	Аминокислоты между биспецифическими элементами	**Вычисленные кДа между биспецифическими элементами**	**Моделируемое расстояние между биспецифическими элементами [A]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	514	54,7	130 (жесткое)

активатор 1			
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	153	16,6	60-80 (жесткое)
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	50	3,2	30-150 (гибкое)
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	5	0,3	35-40 (гибкое)

Таблица 16. Характеристики структуры, используемой между биспецифическими элементами

	CHO huEpCAM EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huEpCAM huMSLN EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huMSLN EC50 [пМ]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t.	> 1000	0,5	> 1000	b.c.t.
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	913	155	1,7	531	90
EpCAM-MSLN-	14,6	7,7	0,7	20	11

взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3					
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	8,1	6,1	0,5	17	13

Таблица 17. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	EpCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x H2 x I2Ccc0
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	EpCAM 5-10 x I2Ccc44/100 xG4SxPD1xG4Sx H2x I2C6cc44/100
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	EpCAM 5-10x I2Ccc44/100x (G4S)10x H2x I2C6cc44/100
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	EpCAM 5-10x I2Ccc44/100x H2x I2C6cc44/100

Результаты. Наибольшее расхождение в селективности между дважды положительными и одноположительными клетками-мишенями достигалось с помощью EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1 и 2. В этих молекулах биспецифические элементы были разделены либо более чем 50 аминокислотами, либо произвольной структурой более чем 3,2 кДа, либо произвольной структурой, которая обеспечивает расчетное расстояние/пространство по меньшей мере 40Å.

[390] Пример 6. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению с разными аффинностями/активностями в отношении CD3 (низкими по сравнению с высокими)

На **фигуре 6A** показаны кривые цитотоксичности CLL1-FLT3-взаимодействующих

привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO и одноположительных huCLL1 клетках-мишенях CHO или huFLT3 клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	Снижение активности одного связывающего CD3 домена в молекуле по сравнению с высокоаффинным связывающим доменом I2C с K_D 1,2E-08 M
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	В приблизительно 100 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	В приблизительно 100 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	В приблизительно 92 раза
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	В приблизительно 98 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	В приблизительно 145 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	В приблизительно 6 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	В приблизительно 9 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8	В приблизительно 6 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9	I2C

Таблица 18. Снижение активности связывающих CD3 доменов, используемых в CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекулах-активаторах по сравнению с высокоаффинным связывающим CD3 доменом I2C с K_D 1,2E-08 M

	CHO huCLL1 EC50 [nM]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [nM]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huFLT3 EC50 [nM]**
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t.	> 1000	1,9	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	b.c.t.	> 1000	5,4	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	b.c.t.	> 1000	10,3	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	b.c.t.	> 1000	6,3	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	b.c.t.	> 1000	56,7	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	89	49	1,8	94	170

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	675	111	6,1	129	785
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8	261	41	6,4	67	428
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9	24	3	7,4	6	43

Таблица 19. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC x I2Ccc x scFc xFL 4-E9 CC x I2Ccc
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	CL1 9-G4 CC x I2Ccc xG4x scFc xG4xFL 4-E9 CC x I2Ccc
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	CL1 9-G4 CC x5B1.09 x scFc xFL 4-E9 CC x5B1.09
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	CL1 9-G4 CC x6H10.09 x scFc xFL 4-E9 CC x6H10.09
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	CL1 9-G4 CC x5B1.05 x scFc xFL 4-E9 CC x5B1.05
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	CL1 9-G4 CC x4G10.04 x scFc xFL 4-E9 CC x4G10.04

активатор 6	
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	CL1 9-G4 CC x6H10.03 x scFc xFL 4-E9 CC x6H10.03
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8	CL1 9-G4 CC x4F10.03mut x scFc xFL 4-E9 CC x4F10.03mut
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9	CL1 9-G4 CC x I2Cx(G4S)3 x scFcx (G4S)3 xFL 4-E9 CC x I2C

Результаты. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3, 4 и 5 демонстрировали наибольшее расхождение в селективности между дважды положительными huCLL1 huFLT3 клетками-мишенями CHO и одноположительными huCLL1 или huFLT3 клетками-мишенями CHO, которое являлось более чем 1000-кратным, по сравнению с CLL1-FLT3-взаимодействующими привлекающими Т-клетки молекулами-активаторами 6, 7, 8 и 9. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3, 4 и 5 содержат два связывающих CD3 домена, которые в приблизительно 100 раз менее активны, чем эталонный связывающий CD3 домен I2C с K_D 1,2E-08 M. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 6, 7 и 8 содержат два связывающих CD3 домена, которые в 6-9 раз менее активны, чем I2C. CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9 содержит связывающий CD3 домен I2C.

На **фигуре 6B** показаны кривые цитотоксичности для EpCAM- и MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM huMSLN и одноположительным клеткам-мишеням CHO huEpCAM или CHO huMSLN. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huEpCAM EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huEpCAM huMSLN EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huMSLN EC50 [пМ]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	151	203	0,7	352	263

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	17	16	1,1	10	11

Таблица 20. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO

Легенда	
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	EpCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x I2Ccc x H2
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	EpCAM 5-10 x I2C x scFc x I2C0 x H2

Результаты. EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 демонстрировала более высокое расхождение в селективности, выраженной как EC50, между дважды положительными и одноположительными клетками-мишенями по сравнению с EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 (203-кратное по сравнению с 16-кратным на CHO huEpCAM по сравнению с дважды положительными клетками; и 352-кратное по сравнению с 10-кратным на CHO huMSLN по сравнению с дважды положительными клетками). EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 содержит два высокоаффинных CD3-связывающих домена (I2C, K_D 1,2E-08 M), EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 содержит два связывающих CD3 домена, которые в приблизительно 100 раз менее активны, чем I2C.

На **фигуре 6C** показаны кривые цитотоксичности для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по отношению к дважды положительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 huFLT3 и одноположительным клеткам-мишеням CHO huCLL1 или CHO huFLT3. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huCLL1 EC50 [nM]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [nM]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huFLT3 EC50 [nM]**

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t.	> 1000	15,7	> 1000	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	85	28	3,1	15	45

Таблица 21. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC x I2Ccc x scFc x I2Ccc xFL 4-E9 CC
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	CL1 9-G4 CC x I2C x scFc x I2C0 xFL 4-E9 CC

Результаты. CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 демонстрировала более высокое расхождение в селективности между дважды положительными и одноположительными клетками-мишенями по сравнению с CLL1-FLT3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулой-активатором 2. CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 содержит два высокоаффинных CD3-связывающих домена (I2C, K_D 1,2E-08 M), CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 содержит два связывающих CD3 домена, которые в приблизительно 100 раз менее активны, чем I2C.

[391] Пример 7. Цитокиновый профиль нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов (MBiTEP) с разными аффинностями в отношении CD3 (низкими по сравнению с высокими)

	CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [пМ]
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	0,4
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	1,9

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	0,7

Таблица 22a. Показаны значения EC50 для CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO через 48 часов

На фигуре 7 показаны кривые цитотоксичности CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO через 48 часов (фиг. 7A) и высвобожденные цитокины IL-2, IL-6, IL-10, TNFα и IFNγ через 24 часа (фиг. 7 B-F). IL-4 был ниже порогового значения выявления и поэтому не показан. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные PBMC.

	Снижение активности одного связывающего CD3 домена в молекуле по сравнению с высокоаффинным связывающим CD3 доменом I2C с K_D 1,2E-08 M
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	В приблизительно 100 раз
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	I2C
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	В приблизительно 98 раз

Таблица 22b. Снижение активности связывающих CD3 доменов, используемых в CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекулах-активаторах по сравнению с высокоаффинным связывающим CD3 доменом I2C

Легенда

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC x I2Ccc x scFc xFL 4-E9 CC x I2Ccc
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	CL1 9-G4 CC x I2Cx(G4S)3 x scFcx (G4S)3 xFL 4-E9 CC x I2C

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	CL1 9-G4 CC x6H10.09 x scFc xFL 4-E9 CC x6H10.09

Результаты. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 3 демонстрировали сопоставимую активность на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO (0,4 пМ и 0,7 пМ). CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 демонстрировала цитотоксическую активность 1,9 пМ, которая в 4,8 раза и, соответственно, 2,7 раза меньше, чем у молекул 1 и 3. Измеренные уровни цитокина в анализе цитотоксичности с CLL1-FLT3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулой-активатором 2 были выше, чем с CLL1-FLT3-взаимодействующими привлекающими Т-клетки молекулами-активаторами 1 и 3 для всех тестируемых цитокинов. CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 содержит два высокоаффинных связывающих CD3 домена (I2C, K_D 1,2E-08 М). CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 3 содержат два связывающих CD3 домена, которые в приблизительно 100 раз менее активны, чем I2C. Следовательно, как общий вывод, низкоаффинный связующий CD3 элемент может способствовать более низкому высвобождению цитокина.

Для соответствующего исследования цитотоксичности и высвобождения цитокина CDH3-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов использовали трансфицированные люциферазой клетки GSU Luc, экспрессирующие CDH3 и MSLN.

Высвобождение цитокинов во время анализа in vitro TDCC измеряли с помощью BD™ Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (BD Biosciences, № 551809). Таким образом, создавали два набора для анализа цитотоксичности с использованием полных PBMC в качестве эффекторных клеток. Через 48 ч. супернатант из одного набора аналитических планшетов удаляли и анализировали уровни цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNFα и IFNγ человека в соответствии с протоколом производителя. Через 72 ч. измеряли цитотоксическую активность другого набора.

Фигура 7 (G-L). Кривые цитотоксичности CDH3-/MSLN- и CDH3-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клетках GSU Luc через 72 ч. и высвобожденные цитокины IL-2, IL-6, IL-10, TNFα и IFNγ через 24 ч. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные PBMC.

Легенда

CDH3-взаимодействующий привлекающий Т-клетки активатор	CH3 G8A-B12xI2CscFc клон № 3
MSLN-взаимодействующий	MS 5-F11 x I2CO-scFc

привлекающий Т-клетки активатор

CDH3-MSLN-взаимодействующий привлекающий Т-клетки активатор

CH3 15-E11 CC x I2Lopt x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ

	GSU Luc EC_{50} [пМ]
CDH3-взаимодействующий привлекающий Т-клетки активатор	155,2
MSLN-взаимодействующий привлекающий Т-клетки активатор	0,84
CDH3-MSLN-взаимодействующий привлекающий Т-клетки активатор	2,33

Таблица 22c. Показаны значения EC50 для CDH3-/MSLN- и CDH3-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клетках GSU Luc через 72 ч.

Результаты. CDH3-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор демонстрировала сопоставимую активность на дважды положительных клетках GSU Luc в качестве MSLN-взаимодействующего привлекающего Т-клетки активатора (2,33 пМ и 0,84 пМ). CDH3-взаимодействующий привлекающий Т-клетки активатор демонстрировал цитотоксическую активность 155,2 пМ, которая в 67 раз и 185 раз, соответственно, меньше, чем оба других привлекающих Т-клетки активатора. Измеренные уровни цитокина в анализе цитотоксичности с нацеливающейся на несколько мишеней CDH3-MSLN-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулой-активатором были ниже, чем с нацеливающимися на одну мишень CDH3 или MSLN привлекающих Т-клетки молекул-активаторов для всех тестируемых цитокинов. Следовательно, в целом, нацеливающаяся на несколько мишеней (например, CDH3-MSLN) биспецифическая (привлекающая Т-клетки) молекула по настоящему изобретению индуцирует меньшее высвобождение цитокина, чем соответствующие нацеливающиеся на одну мишень (например, CDH3 и MSLN соответственно) биспецифические антигенсвязывающие молекулы индивидуально. Поэтому нацеливающиеся на несколько мишеней молекула по настоящему изобретению менее склонна вызывать побочные эффекты, ассоциированные с высвобождением цитокина, которые обычно являются одними из самых важных в иммунотерапии.

[392] Пример 8. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки молекул-активаторов (MBiTEM) по отношению к линии раковых клеток

		EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	HCT 116 WT	0,07
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	HCT 116 MSLN KO	15
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	HCT 116 CDH3 KO	612

На фигуре 8 показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 1 по отношению к линии дважды положительных клеток HCT 116 (WT) и линиям нокаутных соответственно по CDH3 и MSLN (KO) клеток. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	HCT 116 CDH3 KO EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с однополож ительными**	**HCT 116 WT EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**HCT 116 MSLN KO EC50 [пМ]**
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	612	8783	0,07	216	15

Таблица 23. Значения EC50 и расхождения в селективности линии дважды положительных клеток HCT 116 (WT) и CDH3 соответственно, линий нокаутных по MSLN (KO) клеток.

		EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	SW48 WT	1,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	SW48 MSLN KO	317

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на	SW48 CDH3 KO	598

На **фигуре 9** показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 1 по отношению к линии дважды положительных клеток SW48 (WT) и линиям нокаутных соответственно по CDH3 и MSLN (KO) клеток. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	SW48 CDH3 KO EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с однополож ительными**	**SW48 WT EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с однополож ительными**	**SW48 MSLN KO EC50 [пМ]**
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	598	326	1,8	173	317

Таблица 24. Значения EC50 и расхождения в селективности линии дважды положительных клеток SW48 (WT) и CDH3 соответственно, линий нокаутных по MSLN (KO) клеток.

Легенда

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MS 15-B12 x I2C 44/100cc x scFc x CH3 15-E11 x I2C44/100cc0

Результаты. Тестируемая MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 демонстрировала расхождение в селективности между дважды положительными клетками-мишенями и одноположительными нокаутными клетками более чем в 100 раз на тестируемых линиях клеток HCT116 и SW48 и соответствующих им нокаутных. В линии клеток HCT116 измеряемый уровень числа копий антигена-мишени составлял приблизительно 2350 эпитопов мезотелина и приблизительно 8980 эпитопов CDH3 на поверхности каждой клетки. Линия клеток SW48 имела число копий на поверхности приблизительно 4000 эпитопов мезотелина и 900 эпитопов CDH3. Независимо от соотношений и уровней экспрессии числа копий эпитопов MSLN и CDH3 на поверхности клеток-мишеней, тестируемая MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 демонстрировала стабильное расхождение в селективности >100 на обеих клеточных линиях.

[393] **Пример 9.**

Анализ цитотоксичности на основе FACS с нестимулированными PBMC человека

Выделение эффекторных клеток

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 поставлялись местным банком крови, а PBMC получали на следующий день после забора крови. После центрифугирования в градиенте плотности фиколла и обильных промываний в PBS Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из PBMC путем инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH_4Cl, 10 мМ $KHCO_3$, 100 мкМ EDTA). Оставшиеся лимфоциты в основном включают B- и T-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. PBMC содержали в культуре при 37°C/5% CO_2 в среде RPMI (Gibco) с 10% FBS (Bio West, № S1810).

Выделение Т-клеток человека

Для выделения Т-клеток человека использовали набор для выделения пан-Т-клеток человека (Miltenyi Biotec, MACS, № 130-096-535), чтобы удалить не являющимися мишенями клетки, т. е. моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, В-клетки, стволовые клетки, дендритные клетки, NK-клетки, гранулоциты или эритроидные клетки из раствора клеток PBMC. Поэтому соответствующее количество PBMC центрифугировали в течение 10 мин. при комнатной температуре при 300 x g. Супернатант отбрасывали, а клеточный осадок ресуспендировали в буфере для выделения MACS (PBS Дульбекко (Gibco), 100 мкМ EDTA, 0,5% FBS (Bio West, № S1810)) [40 мкл буфера/1x10^7 клеток]. \Добавляли коктейль Pan T Cell Biotin-Antibody [10 мкл/1x10^7 клеток] и суспензию инкубировали в течение 5 мин. при 4°C. Затем добавляли буфер для выделения MACS [30 мкл буфера/1x10^7 клеток] вместе с Anti-Biotin MicroBeads [20 мкл/1x10^7 клеток)] и суспензию клеток оставляли при 4°C на 10 мин. Затем клеточный раствор наносили на колонки LS (Miltenyi Biotec, № 130-042-401) в магнитном поле подходящего сепаратора Miltenyi для выделения незатронутых Т-клеток, в то время как магнитно меченные клетки, отличные от Т-клеток, оставались на колонке. Колонки промывали 3 раза буфером для выделения MACS. Поток через колонку центрифугировали (см. выше), супернатант отбрасывали, а клетки ресуспендировали в полной среде RPMI, т. е. в среде RPMI1640 (Biochrom AG, № FG1215), дополненной 10% FBS (Bio West, № S1810), 1x заменимыми аминокислотами (Biochrom AG, № K0293), 1 мМ пирувата натрия (Biochrom AG, № L0473) и 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, № A2213) и инкубировали при 37°C до тех пор, пока не потребуется.

Мечение клеток-мишеней для анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC) на основе проточной цитометрии

Для анализа лизиса клеток в анализах на основе проточной цитометрии для мечения трансфицированных мишенями человека клеток CHO или линий раковых клеток

в качестве клеток-мишеней и отличия их от эффекторных клеток применяли флуоресцентный мембранный краситель $DiOC_{18}$ (DiO) (Thermo Fisher, № V22886). Вкратце, клетки собирали, один раз промывали с помощью PBS и доводили до 10^6 клеток/мл, в PBS, содержащем мембранный краситель DiO (5 мкл/10^6 клеток). После инкубации в течение 3 мин. при 37°C клетки дважды промывали в полной среде RPMI и непосредственно использовали в анализе.

Установка анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC) на основе проточной цитометрии и анализ

Цитотоксическую активность привлекающих Т-клетки молекул-активаторов по настоящему изобретению определяли по способности индуцировать опосредованный Т-клетками лизис клеток-мишеней. Поэтому анализировали лизис клеток-мишеней человека в присутствии серийных разведений биспецифических привлекающих Т-клетки молекул-активаторов и эффекторных клеток.

DiO-меченные клетки-мишени и эффекторные клетки (т. е. пан-Т-клетки) смешивали при соотношении эффекторных и клеток-мишеней (E:T) 10:1 и инкубировали с серийными разведениями соответствующей биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора в 96-луночных планшетах. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO2 и 95% относительной влажности в течение 48 ч. В день анализа клетки переносили в новый 96-луночный планшет и отслеживали потерю целостности мембраны клетки-мишени путем добавления пропидия йода (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.

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 специфического лизиса клеток, соответствующего цитотоксичности, рассчитывали по следующей формуле:

$$\textbf{Цитотоксичность}\ [\%] = \left(\frac{n_{\text{мертвых клеток-мишеней}}}{n_{\text{клеток-мишеней}}}\right) \text{x } 100$$

n=количество событий на лунку.

В некоторых экспериментах цитотоксичность рассчитывали по следующей формуле:

$$\textbf{Цитотоксичность}\ [\%] = \left(1 - \frac{\%_{\text{BiTE-обработанных жизнеспособных клеток-мишеней}}}{\%_{\text{необработанных жизнеспособных клеток-мишеней}}}\right) \text{x } 100$$

$$\%_{\textbf{жизнеспособных клеток-мишеней}} = \left(1 - \frac{n_{\text{мертвых клеток-мишеней}}}{n_{\text{клеток-мишеней}}}\right) \text{x } 100$$

n=количество событий на лунку.

С применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad

Software, Сан-Диего) строили график процента цитотоксичности в зависимости от соответствующих концентраций биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора. Сигмоидальные кривые доза-ответ анализировали с помощью четырехпараметрических моделей логистической регрессии с переменным наклоном и рассчитывали значения EC50.

Для анализа цитотоксичности на основе FACS использовали следующие линии клеток-мишеней.

CHO huMSLN

Родительские клетки CHO ($DHFR^-$), трансфицированные MSLN человека на pEFDHFR-MTX1, для экспрессии MSLN человека и имитационной последовательностью на pEFDHFR-MTX2.

CHO huEpCAM

Родительские клетки CHO ($DHFR^-$), трансфицированные EpCAM человека на pEFDHFR-MTX2, для экспрессии EpCAM человека и имитационной последовательностью на pEFDHFR-MTX1.

CHO huMSLN huEpCAM

Родительские клетки CHO ($DHFR^-$), трансфицированные MSLN человека на pEFDHFR-MTX1 и EpCAM человека на pEFDHFR-MTX2, для одновременной экспрессии MSLN человека и EpCAM человека

CHO huCLL1

Родительские клетки CHO ($DHFR^-$), трансфицированные CLL1 человека на pEFDHFR, для экспрессии CLL1 человека.

CHO huFLT3

Родительские клетки CHO ($DHFR^-$), трансфицированные FLT3 человека на pEFDHFR, для экспрессии FLT3 человека.

CHO huCLL1 huFLT3

Родительские клетки CHO ($DHFR^-$), трансфицированные CLL1 человека на pEFDHFR-MTX1 и FLT3 человека на pEFDHFR-MTX2, для одновременной экспрессии CLL1 человека и FLT3 человека.

SW48 WT

Линия родительских клеток дикого типа (WT)

SW48 MSLN KO

Линия родительских клеток SW48, в которой нокаутирован ген MSLN (KO)

SW48 CDH3 KO

Линия родительских клеток SW48, в которой нокаутирован ген CDH3 (KO)

Измерение цитокина в анализе in vitro TDCC

Высвобождение цитокинов во время анализа in vitro TDCC измеряли с помощью BD™ Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (BD Biosciences, № 551809). Таким образом, создавали два набора для анализа цитотоксичности с использованием полных PBMC в качестве эффекторных клеток. Через 24 ч. супернатант из одного набора

аналитических планшетов удаляли и анализировали уровни цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNFα и IFNγ человека в соответствии с протоколом производителя. Через 48 ч. измеряли цитотоксическую активность другого набора.

Установка анализа зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC) на основе люциферазы и анализ

Положительные по люциферазе клетки-мишени и эффекторные клетки (т. е. пан-Т-клетки) смешивали при соотношении эффекторных и клеток-мишеней (E:T) 10:1 и инкубировали с серийными разведениями соответствующей биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора в 384-луночных планшетах. Опосредованная нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулой цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением и с 5% CO_2. Затем 25 мкл субстрата (Steady-Glo® Reagent, Promega) переносили в 384-луночный планшет. Только живые, положительные по люциферазе клетки реагируют на субстрат и тем самым создают сигнал люминесценции. Образцы измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов SPARK (TECAN) и анализировали с помощью программного обеспечения Spark Control Magellan (TECAN).

Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом.

$$\textbf{Цитотоксичность [\%]} = (1 - \frac{\text{RLU}_{\text{Образец}}}{\text{RLU}_{\text{Отрицательный контроль}}}) \times 100$$

RLU=относительные световые единицы.

Отрицательный контроль=клетки без полиспецифической антигенсвязывающей молекулы

С применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad Software, Сан-Диего) строили график процента цитотоксичности в зависимости от соответствующих концентраций биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора. Сигмоидальные кривые доза-ответ анализировали с помощью четырехпараметрических моделей логистической регрессии с переменным наклоном и рассчитывали значения EC50.

Для анализа цитотоксичности на основе люциферазы использовали следующие линии клеток-мишеней.

HCT 116 LUC WT

Линия родительских клеток дикого типа (WT), трансфицированных люциферазой

HCT 116 LUC MSLN KO

Линия родительских клеток HCT 116 LUC, в которой нокаутирован ген MSLN (KO)

HCT 116 LUC CDH3 KO

Линия родительских клеток HCT 116 LUC, в которой нокаутирован ген CDH3 (KO)

GSU LUC WT

Линия родительских клеток, дикого типа (WT), трансфицированных люциферазой

GSU LUC MSLN KO

Линия родительских клеток GSU LUC wt, в которой нокаутирован ген MSLN (KO)

GSU LUC CDH3 KO

Линия родительских клеток GSU LUC wt, в которой нокаутирован ген CDH3 (KO)

Расхождение в селективности разных нацеливающихся на несколько мишеней антигенсвязывающих молекул

	CHO huCLL1 EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с однополож ительными**	**CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**CHO huFLT3 EC50 [пМ]**
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	1198	437	2,7	> 437	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	454	146	3,1	706	2190

Таблица 25. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4 CC x I2C cc x scFc xFL 4-E9 CC x I2C cc
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	I2Ccc x CL1 9-G4 CC x scFc x FL 4-E9 CC x I2Ccc

Результаты. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали повышенную активность (более низкое значение EC50) на дважды положительных huCLL1 и huFLT3 клетках-мишенях по сравнению с одноположительными huCLL1 или huFLT3 клетками-мишенями. Эти молекулы демонстрировали расхождения в селективности, выраженной как EC50, в более чем 100

раз на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями. Обе CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 имеют одну биспецифическую структурную единицу (один связывающий мишень домен и один связывающий CD3 домен) на N-конце и одну биспецифическую структурную единицу на С-конце, разделенные доменом scFc. Они отличаются расположением доменов, CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 имеет следующее расположение: [связывающий мишень домен х связывающий CD3 домен х scFc х связывающий мишень домен х связывающий CD3 домен], CLL1-FLT3 Т-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 включает [связывающий CD3 домен х связывающий мишень домен х scFc х связывающий мишень домен х связывающий CD3 домен].

[394] Пример 10. Расхождение в селективности одноцепочечных нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов по сравнению с двухцепочечными нацеливающимися на несколько мишеней биспецифическими привлекающими Т-клетки полипептидами

	EC50 GSU KO CDH3 [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU wt [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU KO MSLN [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	289	138	2,1	84	177
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	391	121	3,2	165	533
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	2,1	1	3,1	-	b.c.t.
CDH3-	b.c.t.	-	201	1	180

взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	

Таблица 26. Значения EC50 в пМ и расхождения на наивных клетках GSU и нокаутных по мишени клетках GSU. b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU KO (GSU KO CDH3 и GSU KO MSLN). Эти молекулы демонстрировали по меньшей мере 80-кратные расхождения в селективности, выраженной как EC50, на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями. MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 включает один нацеливающийся на несколько мишеней биспецифический привлекающий Т-клетки полипептид, тогда как MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 включает гетеродимер из двух разных (в комбинации) *нацеливающихся на несколько мишеней* биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов. Обе имеют расположение доменов [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен]. Нацеливающиеся на одну мишень контрольные привлекающие Т-клетки молекулы имели сопоставимую активность на одноположительных по сравнению с дважды положительными клетками (расхождение в селективности ~1).

Легенда

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 15-E11 CC x I2L
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	MS 15-B12 CCx 6H10.09x (G4)x heFc (A) * heFc (B) x (G4)x CH3 15-E11 CCx 6H10.09 (Seq ID 311 +312)
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MSLN 5F11 xI2C-scFc

CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 CH3 G8A 6-B12 x I2C0-scFc

[395] Пример 11. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов (MBiTEP) с разными спейсерами, разделяющими два биспецифических элемента

На фигуре 12 (A-E) показаны кривые цитотоксичности и значения EC50 CLL1-FLT3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных huCLL1 huFLT3 клетках-мишенях CHO и одноположительных huCLL1 клетках-мишенях CHO или huFLT3 клетках-мишенях CHO. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	CHO huCLL1 EC50 [пМ]	Расхождения дважды положительных с одноположительными	CHO huCLL1 huFLT3 EC50 [пМ]	Расхождения дважды положительных с одноположительными	CHO huFLT3 EC50 [пМ]
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	135,3	50	2,7	36	97,7
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	180	74	2,4	189	462
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	b.c.t.	> 100	14,5	> 100	b.c.t.
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	1919	834	2,3	> 100	b.c.t.

активатор 4					
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	b.c.t.	> 100	18,7	> 100	b.c.t.

Таблица 27. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток CHO по сравнению с одноположительными клетками CHO; b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Легенда	
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CL1 9-G4CC x I2C CC x FL 4-E9CC x I2C
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	CL1 9-G4CC x I2C CC x (EAAAK)10 x FL 4-E9CC x I2C
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	CL1 9-G4CC x I2C CC x HSA x FL 4-E9CC x I2C
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	CL1 9-G4CC x I2C CC x scFc x FL 4-E9CC x I2C
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	CL1 9-G4CC x I2C CC x scFc x scFc2 x FL 4-E9CC x I2C

Результаты. CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3, 4 и 5 содержат тот же связывающий мишень и связывающий CD3 домены в том же расположении [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен], но отличаются

спейсерным доменом между биспецифическими элементами. Расхождения в селективности, выраженной как EC50, между дважды положительными клетками-мишенями по сравнению с одноположительными клетками-мишенями более чем в 100 раз наблюдали с CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 3, 4 и 5, в которых биспецифические элементы отделялись спейсерами из более чем 50 аминокислот и 5 кДа для обеспечения расстояния между центрами масс по меньшей мере приблизительно 50 Å. Наилучшую комбинацию расхождения в селективности и полной активности на дважды положительных клетках-мишенях наблюдали с CLL1-FLT3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулой-активатором 4, в которой биспецифические элементы отделялись 514 аминокислотами или 54,7 кДа или 101 Å; CLL1-FLT3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 3 и 5 со спейсером из 615 аминокислот/68,3 кДа/114 Å соответственно, 998 аминокислот/107,5 кДа/153 Å демонстрировали слегка сниженную полную активность, но все еще сохраняли расхождение в селективности в более чем 100 раз.

	Спейсер между элементами	Аминокислоты между биспецифическими элементами	Вычисленные кДа между биспецифическими элементами	Рассчитанная медиана расстояния между центрами масс [Å]
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	G_4S	5	0,3	47
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	$(EAAAK)_{10}$	50	4,7	47
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	$(G_4S)_3$ HSA $(G_4S)_3$	615	68,3	114
CLL1-FLT3-взаимодействующая	$(G_4S)_3$ scFc $(G_4S)_3$	514	54,7	101

привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4				
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	$(G_4S)_3$ scFc-scFc $(G_4S)_3$	998	107,5	153

Таблица 28. Характеристики структур, используемых между биспецифическими элементами

На **фигуре 13 (A-E)** показаны кривые цитотоксичности EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов на дважды положительных клетках Ovcar8 дикого типа и одноположительных MSLN KO клетках-мишенях Ovcar8 или EpCAM KO клетках-мишенях Ovcar8. Эффекторные клетки представляли собой нестимулированные пан-Т-клетки.

	Ovcar8 EpCAM KO EC50 [пМ]	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**Ovcar8 WT EC50 [пМ]**	**Расхождения дважды положительных с одноположительными**	**Ovcar8 MSLN KO EC50 [пМ]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	3,1	23	0,13	59	7,7
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	6,7	53	0,13	133	17
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	46	75	0,6	93	57
EpCAM-MSLN-	149	87	1,7	124	212

взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4					
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	101	177	0,6	213	121

Таблица 29. Значения EC50 и расхождения в селективности дважды положительных клеток Ovcar8 WT по сравнению с одноположительными клетками Ovcar8 KO

Легенда	Удаление колонки	
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	F8C	EpCAM 5-10x I2Ccc x H2x I2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	W4F	EpCAM 5-10x I2Ccc x (G4S)10x H2x I2C6cc44/100
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	S2F	EpCAM 5-10 x I2Ccc x PD1 x H2x I2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	J9S	EpCAM 5-10 xI2Ccc x HSA xH2 xI2Ccc
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-	F7W	EpCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x H2 x I2Ccc

клетки молекула-
активатор 5

Результаты. EpCAM-MSLN-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 3, 4 и 5 содержат тот же связывающий мишень и связывающий CD3 домены в том же расположении [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен], но отличаются спейсерными доменами между биспецифическими элементами. При сравнении EpCAM-MSLN-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1, 2, 3, 4 и 5 расхождение в селективности между дважды положительными клетками-мишенями по сравнению с одноположительными клетками-мишенями улучшается с увеличением спейсера, разделяющего биспецифические элементы, с лучшим результатом в > 100 раз для EpCAM-MSLN-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 5, в которой биспецифические элементы отделены 514 аминокислотами/54,7 кДа/101 Å.

	Спейсер между элементами	**Аминокислоты между биспецифическими элементами**	**Вычисленные кДа между биспецифическими элементами**	**Рассчитанная медиана расстояния между центрами масс [Å]**
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	G_4S	5	0,3	47
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	$(G_4S)_{10}$	50	3,2	48
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	G_4S PD1 G_4S	153	16,6	86
EpCAM-MSLN-	$(G_4S)_3$ HSA	615	68,3	114

взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	$(G_4S)_3$			
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	$(G_4S)_3$ scFc $(G_4S)_3$	514	54,7	101

Таблица 30. Характеристики структуры, используемой между биспецифическими элементами

[396] Пример 12. **Анализ цитотоксичности на основе люциферазы с нестимулированными PBMC человека**

Выделение эффекторных клеток

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 поставлялись местным банком крови, а PBMC получали на следующий день после забора крови. После центрифугирования в градиенте плотности фиколла и обильных промываний в PBS Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из PBMC путем инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH_4Cl, 10 мМ $KHCO_3$, 100 мкМ EDTA). Оставшиеся лимфоциты в основном включают B- и T-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. PBMC содержали в культуре при 37°C/5% CO_2 в среде RPMI (Gibco) с 10% FCS (Gibco).

Истощение $CD14^+$ и $CD56^+$ клеток

Для истощения $CD14^+$ клеток использовали MicroBeads с CD14 человека (Milteny Biotec, MACS, № 130-050-201), для истощения NK клеток использовали MicroBeads с CD56 человека (MACS, № 130-050-401). PBMC подсчитывали и центрифугировали в течение 10 мин. при комнатной температуре при 300 x g. Супернатант отбрасывали, а клеточный осадок ресуспендировали в буфере для выделения MACS (60 мкл/10^7 клеток). Добавляли MicroBeads с CD14 и MicroBeads с CD56 (20 мкл/10^7 клеток) и инкубировали в течение 15 мин. при 4-8°C. Клетки промывали промывочным буфером AutoMACS (Milteny, № 130-091-222) (1-2 мл/10^7 клеток). После центрифугирования (см. выше) супернатант отбрасывали, а клетки ресуспендировали в буфере для выделения MACS (500 мкл/10^8 клеток). Затем CD14/CD56 негативные клетки выделяли с применением колонок LS (Milteny Biotec, № 130-042-401). PBMC без CD14+/CD56+ клеток доводили до $1,2\times10^6$ клеток/мл и культивировали в полной среде RPMI, т. е. RPMI1640 (Biochrom AG, №

FG1215), дополненной 10% FBS (Bio West, № S1810), 1 х заменимых аминокислот (Biochrom AG, № K0293), 10 мМ буфером Hepes (Biochrom AG, № L1613), 1 мМ пируватом натрия (Biochrom AG,№ L0473) и 100 ед./мл смеси пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, № A2213) при температуре 37°C в инкубаторе до необходимости.

Получение клетки-мишени

Клетки собирали, осаждали центрифугированием и доводили до $1,2\times10^5$ клеток/мл в полной среде RPMI. Жизнеспособность клеток определяли с применением Nucleocounter NC-250 (Chemometec) и красителя Solution18, содержащего акридиновый оранжевый и DAPI (Chemometec).

Анализ на основе люциферазы

Данный анализ разрабатывали для количественной оценки лизиса клеток-мишеней в присутствии серийных разведений полиспецифических конструкций антитела. Смешивали равные объемы положительных по люциферазе клеток-мишеней и эффекторных клеток (т. е. PBMC без $CD14^+$ и $CD56^+$ клеток) с получением соотношения клеток E:T 10:1. По 42 мкл этой суспензии переносили в каждую лунку 384-луночного планшета. Добавляли 8 мкл серийных разведений соответствующих полиспецифических конструкций антитела и конструкций антитела отрицательного контроля (конструкции антитела на основе CD3, распознающей нерелевантный антиген-мишень) или полную среду RPMI в качестве дополнительного отрицательного контроля. Опосредованная полиспецифическим антителом цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением и с 5% CO_2. Затем 25 мкл субстрата (Steady-Glo® Reagent, Promega) переносили в 384-луночный планшет. Только живые, положительные по люциферазе клетки реагируют на субстрат и тем самым создают сигнал люминесценции. Образцы измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов SPARK (TECAN) и анализировали с помощью программного обеспечения Spark Control Magellan (TECAN).

Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом.

$$\text{Цитотоксичность [\%]} = \left(1 - \frac{\text{RLU}_{\text{Образец}}}{\text{RLU}_{\text{Отрицательный контроль}}}\right) \text{x } 100$$

RLU=относительные световые единицы.

Отрицательный контроль=клетки без полиспецифической конструкции антитела.

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

Для анализа цитотоксичности на основе люциферазы использовали следующие линии клеток-мишеней.

• GSU-LUC wt (CDH3+ и MSLN+),
• GSU-LUC KO CDH3 (CDH3- и MSLN+),
• GSU-LUC KO MSLN (CDH3+ и MSLN-),
• HCT 116-LUC wt (CDH3+ и MSLN+),
• HCT 116-LUC KO CDH3 (CDH3- и MSLN+),
• HCT 116-LUC KO MSLN (CDH3+ и MSLN-).

	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на GSU wt	1,34
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на GSU KO CDH3	511,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на GSU KO MSLN	3243,2
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на GSU wt	0,35
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на GSU KO CDH3	75,2
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на GSU KO MSLN	244,7

Легенда

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x MS 15-B12 CC x I2L_(SEQ ID NO 251)

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: CH3 15-E11 VAG CC x I2L x G4 x scFc x MS 15-B12 CC x I2L clipopt ID (SEQ ID NO 434)

Результаты.

Таблица 31. Значения EC50 в пМ и расхождения наивных клеток GSU по сравнению с нокаутными клетками GSU

	EC50 GSU KO MSLN [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU wt [пМ]	Кратность расхождения	EC50 GSU KO CDH3 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-	3243,2	2429	1,34	383	511,8

активатор 1					
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	244,7	699	0,35	215	75,2

Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU k.o (GSU CDH3 k.o и GSU MSLN k.o.). MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали расхождения в EC50 в более чем 100 раз на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU k.o (GSU CDH3 k.o и GSU MSLN k.o.) (фиг. 14 A, B) и таблица 31).

	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 wt	0,07
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 KO CDH3	51,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 KO MSLN	8,7
	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 wt	0,01
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 KO CDH3	5,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 KO MSLN	1,5

Легенда

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x MS 15-B12 CC x I2L_(SEQ ID NO 251)

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: CH3 15-E11 VAG CC x I2L x G4 x scFc x MS 15-B12 CC x I2L clipopt ID (SEQ ID NO 434)

Результаты.

Таблица 32. Значения EC50 в пМ и расхождения наивных клеток HCT 116 по

сравнению с нокаутными клетками HCT 116

	EC50 HCT 116 KO MSLN [пМ]	Кратность расхождения	EC50 HCT 116 wt [пМ]	Кратность расхождения	EC50 HCT 116 KO CDH3 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	8,7	122	0,07	727	51,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	^ 1,5	150	0,01	590	5,9

Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках HCT 116 wt по сравнению с соответствующими HCT 116 k.o клетками (HCT 116 CDH3 k.o и HCT 116 MSLN k.o.). MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали расхождения в EC50 в более чем 100 раз на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках HCT 116 wt по сравнению с соответствующими HCT 116 k.o клетками (HCT 116 CDH3 k.o и HCT 116 MSLN k.o.) (фиг. 14 C, D) и таблица 32).

[397] **Пример 13.** Анализ гидроксилирования

Протеолитическое расщепление MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1 и 2

Протеолитическое расщепление проводили на фильтровальной установке с использованием трипсина (соотношение фермент/субстрат 1:20, Roche, № 03708969001) и нейтрофильной эластазы человека (HNE, соотношение фермент/субстрат 1:20, Elastin Products Co., № SE563) при pH 7,8 (37°C, трипсин: 1 ч., HNE: 30 мин.). Перед расщепление белок денатурировали (6 М гуанидина, pH 8,3), восстанавливали (DTT) и алкилировали (йодоацетат натрия). Протеолиз гасили с помощью 8 М гуанидина (pH 4,7).

Измерения LC-MS/MS и оценивание данных

Для анализа LC-MS использовали систему HPLC Agilent 1290, соединенную с платформой Thermo Scientific™ Q Exactive™ BioPharma с источником электрораспыления ионов. Разделение проводили с использованием колонки с обращенной фазой C18 и

градиентного элюирования подвижными фазами A (0,1% HCOOH в воде) и B (0,1% HCOOH в 90% ацетонитриле) при скорости потока 0,25 мл/мин. Данные MS получали с использованием полного сканирования в режиме определения положительных ионов. Кроме того, получали данные тандемной масс-спектрометрии (MS/MS) наиболее интенсивных ионов. Оценивание данных и идентификацию пептидов автоматизировали с использованием программного обеспечения собственной разработки.

Анализ MS/MS

Триптический пептид Q^{39}-K^{56} использовали для расчета относительной распространенности гидроксилирования в положении K56 в MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 1. Площадь пика при MS гидроксилированного пептида Q^{39}-K(Hyl)^{56} (состояние заряда 2+ и 3+) от MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 1 устанавливали в качестве числителя, а сумму немодифицированного пептида Q^{39}-K^{56} (состояние заряда 2+ и 3+) и гидроксилированного пептида Q^{39}-K(Hyl)^{56} (состояние заряда 2+ и 3+) устанавливали в качестве знаменателя. Для проверки с помощью MS/MS модифицированного и немодифицированного пептида использовали y- и b-ионные серии триптических пептидов Q^{39}-K^{56}, Q^{39}-K(Hyl)^{56} и Q^{39}-K^{63} из MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1 и 2.

Таблица 33. Относительное количественное определение гидроксилирования в положении K56 MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекулы-активатора 1

Пептид	Время удерживания [мин.]	Состояние заряда	масса/ заряд	Теоретическая масса [Да]	Наблюдаемая масса [Да]	Площадь пика при MS
QAPGQC*LEWMGNIAYGVK	48,214	2	1012,480	2021,934	2021,935	9,09e+06
QAPGQC*LEWMGNIAYGVK	48,212	3	675,320		2021,937	2,22+07
QAPGQC*LEWMGNIAYGVK(Hyl)	47,487	2	1020,470	2037,929	2037,929	1,87e+06
QAPGQC*LEWMGNIAYGVK(Hyl)	47,487	3	680,652		2037,931	4,63+06
Относительная распространенность						17,20%

*карбоксиметилированный цистеин: +58,005 Да

Таблица 34. Пептид **Q^{39}-K^{63} в MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 2**

Пептид	Время	Состоя	масса/	Теорети	Наблюд	Площад

	удержива ния [мин.]	ние заряда	заряд	ческая масса [Да]	аемая масса [Да]	ь пика при MS
QAPGQC*LEWMGNI AYGVAGTNYNQK	50,930	2	1386,630	2770,25	2770,256	3,35e+06
QAPGQC*LEWMGNI AYGVAGTNYNQK	50,930	3	924,759		2770,250	3,73e+07

*карбоксиметилированный цистеин: +58,005 Да

Ионообменная хроматография привлекающих Т-клетки молекул-активаторов 1 и 2

Для анализа CEX-HPLC использовали Agilent 1290 HPLC. Разделение проводили с использованием колонки для катионообменной хроматографии (YMC Co., Ltd., SF00S05-1046WP) и градиентного элюирования подвижными фазами A (Thermo Scientific, 085346) и B (Thermo Scientific, 085348) при скорости потока 1,00 мл/мин.

Результаты.

Гидроксилирование в положении K56 (относительная распространенность 17,20%, см. таблицу 33) наблюдали в MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 1. Замена лизина (K) в положении 56 на аланин (A), отсутствие гидроксилирования в положении A56 наблюдали в MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 2 (см. таблицу 34). С использованием анализа CEX-HPLC полученная гетерогенность основного пика CEX MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 2 была снижена по сравнению с MSLN-CDH3-взаимодействующей привлекающей Т-клетки молекуле-активаторе 1 (см. фигуру 15).

[398] Пример 14. Анализ физико-химических свойств молекул по настоящему изобретению

Выделение и составление мономерных нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул и определение выхода белка

Супернатант культуры клеток (SN), содержащий экспрессированные нацеливающиеся на две мишени антигенсвязывающие молекулы, осветляли центрифугированием и фильтровали с использованием стадии фильтрования 0,2 мкМ.

Мономерный белок выделяли путем применения двухстадийного способа очистки на системе Äkta Pure 25 (Cytiva, Freiburg im Breisgau, Германия) с получением выбранного объема жидкости мономерной нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы с последующим составлением и доведением концентрации этого объема.

Таблица 35. Выход экспрессии мономерных нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул в двухстадийном способе очистки

Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула	Выход мономеров [мг/л SN]
CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ SEQ ID NO 251	40,6
CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI SEQ ID NO 434	12,2

Выходы экспрессии нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул

Оценка гидрофобности поверхности нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы

Выделенный и составленный мономер нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы, доведенный до определенной концентрации белка, переносили в пробирки с автодозатором и измеряли на системе Äkta Purifier 10 FPLC (Cytiva, Freiburg im Breisgau, Германия). Колонку для хроматографии гидрофобного взаимодействия HIC уравновешивали буфером для составления и в нее вносили определенный объем раствора белка при постоянном потоке буфера для составления. Выявление проводили по оптическому поглощению OD280 нм. Характер элюирования определяли по форме пика, соответственно математически рассчитывая снижение наклона пика сигнала. Более крутой наклон/более высокие значения наклона указывают на меньшее гидрофобное взаимодействие поверхности белка по сравнению с конструкциями с более плоским поведением элюирования и более низким значением наклона.

Таблица 36. Наклоны кривой элюирования HIC нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы

Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула	Наклон кривой элюирования HIC
CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ SEQ ID NO 251	40,69
CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI SEQ ID NO 434	46,43

Наклон пика анализируемой нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы после впрыскивания на колонке HIC

Оценивание температуры агрегации нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы

Выделенный и составленный мономер нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы, доведенный до определенной концентрации белка, пипетировали в двух повторностях в 96-луночный планшет и покрывали парафиновым маслом. 96-луночный планшет переносили в устройство для считывания динамического рассеяния света DLS (DynaPro Plate Reader II, Wyatt, Дернбах, Германия), способное нагревать планшет с определенной скоростью в фиксированном диапазоне температур. Измерение проводили от 40°C до 70°C при определенной скорости повышения температуры. Выявление проводили с помощью динамического рассеяния света с определением гидродинамического радиуса конструкций в течение температурного интервала. Температуру начала увеличения гидродинамического радиуса определяли как температуру агрегации.

Таблица 37. Температура агрегации DLS нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул

Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула	Температура агрегации [°C]
CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ SEQ ID NO 251	58,98
CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI SQ ID NO 434	60,42

Температура агрегации DLS нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул

Оценивание стабильности при долгосрочном хранении нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы

Выделенный и составленный мономер нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы, доведенный до определенной концентрации белка, аликвотировали и хранили при 37°C в течение одной недели в инкубаторе с регулируемой температурой.

Аналитическую колонку SEC длиной 15 см подключали к системе UPLC (Aquity, Waters, Эшборн, Германия) и уравновешивали подходящим буфером для элюирования. Объем 10 мкл обработанного раствора мономера нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы впрыскивали под постоянным потоком буфера для элюирования при определении оптической поглощающей способности при длине волны 210 нм, пока все белки и компоненты состава не элюировались из колонки.

Такую же процедуру проводили для необработанного образца в качестве эталона.

Процент мономера рассчитывали путем сравнения площади основного пика мономера с площадью всех выявленных пиков белка.

Таблица 38. Процент мономера нацеливающихся на две мишени

антигенсвязывающих молекул после хранения в течение одной недели при 37°C

Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула	Уменьшение мономеров [%]
CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ SEQ ID NO 251	0,88
CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI SEQ ID NO 434	1,72

Процент мономера нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул

Оценивание стабильности нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы при замораживании/размораживании

Выделенный и составленный мономер нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы, доведенный до определенной концентрации белка, аликвотировали и замораживали/размораживали при -80°C/комнатной температуре три раза по 30 мин. для каждой стадии.

Аналитическую колонку SEC длиной 15 см подключали к системе UPLC (Aquity, Waters, Эшборн, Германия) и уравновешивали подходящим буфером для элюирования. Объем 10 мкл обработанного раствора мономера нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы впрыскивали под постоянным потоком буфера для элюирования при определении оптической поглощающей способности при длине волны 210 нм, пока все белки и компоненты состава не элюировались из колонки.

Процент мономера рассчитывали путем сравнения площади основного пика мономера с площадью всех выявленных пиков белка.

Таблица 39. Процент мономера нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул после трех циклов замораживания/размораживания

Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула	Процент мономера [%]
CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ SEQ ID NO 251)	99,52
CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI SEQ ID NO 434	99,12

Процент мономера нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул после трех циклов замораживания/размораживания

Определение гетерогенности заряда нацеливающейся на две мишени

антигенсвязывающей молекулы

Аналитическую катионообменную колонку подключали к системе UPLC (Aquity, Waters, Эшборн, Германия) и уравновешивали буфером для уравновешивания/связывания с низкой проводимостью=Buffer_A.

Вторую буферную систему с высокой проводимостью, подходящая для элюирования белков, также подключали к системе UPLC=Buffer_B.

Выявление для аналитической процедуры задавали на оптическую длину волны 280 нм.

Объем 10 мкл раствора мономера нацеливающейся на две мишени антигенсвязывающей молекулы впрыскивали при постоянном потоке буфера Buffer_A.

После связывания белка и вымывания компонентов буфера для составления применяли градиент Buffer_B при той же скорости потока с линейным увеличением от 0% до 100% Buffer B.

Процент основного пика рассчитывали путем сравнения площади основного пика с площадью всех выявленных пиков белка.

Таблица 40. Процент основного пика нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул в аналитической катионообменной хроматографии

Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула	Процент мономера [%]
CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ SEQ ID NO 251	87,71
CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI SEQ ID NO 434	78,30

Процент основного пика нацеливающихся на две мишени антигенсвязывающих молекул в аналитической катионообменной хроматографии

[399] Пример 15. **Оценивание in vitro аффинности нацеливающихся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающих молекул**

Клеточную аффинность нацеливающихся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающих молекул определяли с помощью анализа нелинейной регрессии (один сайт - специфическое связывание). Клетки CHO, экспрессирующие CDH3 человека, CDH3 яванского макака, MSLN человека или MSLN яванского макака, инкубировали с уменьшающимися концентрациями нацеливающихся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающих молекул (12,5 нМ по отношению к линии клеток CDH3 , 800 нМ по отношению к линии клеток MSLN, стадия 1:2, 11 стадий) в течение 16 ч. при 4°C. Связанные нацеливающиеся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающие молекулы выявляли с помощью Alexa Fluor 488-conjugated AffiniPure Fab Fragment Goat Anti-Human IgG (H+L). Фиксированные клетки окрашивали с помощью DRAQ5, Far-Red Fluorescent

Live-Cell Permeant DNA Dye и сигналы определяли с помощью флуоресцентной цитометрии. Соответствующие значения равновесной константы диссоциации (Kd) рассчитывали с помощью инструмента оценки специфического связывания одного сайта в программе GraphPad Prism. Средние значения Kd и расхождения в аффинности рассчитывали с помощью Microsoft Excel.

Таблица 41. Клеточные аффинности нацеливающихся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающих молекул

Молекула	**Клеточная аффинность hu MSLN (Kd) [нМ]**	**Клеточная аффинность cy MSLN (Kd) [нМ]**	**Расхождение в аффинности Kd_{cy}/ Kd_{hu} MSLN**	**Клеточная аффинность hu CDH3 (Kd) [нМ]**	**Клеточная аффинность cy CDH3 (Kd) [нМ]**	**Расхождение в аффинности Kd_{cy}/ Kd_{hu} CDH3**
Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула 1	**33,78** ± 11,59	**51,42** ± 9,25	**1,52**	**0,16** ± 0,04	**0,19** ± 0,07	**1,20**
Нацеливающаяся на две мишени антигенсвязывающая молекула 2	**39,96** ± 38,16	**50,29** ± 15,77	**1,26**	**0,51** ± 0,021	**0,57** ± 0,10	**1,12**

Клеточные аффинности нацеливающихся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающих молекул на трансфицированных мишенью клетках CHO определяли с помощью анализа нелинейной регрессии (один сайт - специфическое связывание). Средние значения Kd рассчитывали по результатам трех независимых измерений. Расхождения в аффинности определяли путем деления Kd яванского макака на Kd человека.

Результат

Измерения клеточной аффинности показали, что нацеливающиеся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающие молекулы 1 и 2 обладают сопоставимыми аффинностями в отношении трансфицированных мишенью клеток CHO,

экспрессирующих CDH3 человека, CDH3 яванского макака, MSLN человека или MSLN яванского макака. Расхождения в аффинности обеих молекул также сопоставимы.

Легенда

Нацеливающаяся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающая молекула 1: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_

Нацеливающаяся на две мишени CDH3 MSLN антигенсвязывающая молекула 2: CH3 15-E11 VAG CC x I2L x G4 x scFc x MS 15-B12 CC x I2L clipopt

[400] **Пример 16**. Тестирование эффективности in vivo биспецифической CDH3xMSLN антигенсвязывающей молекулы

Терапевтическую эффективность с точки зрения противоопухолевой активности оценивали на модели ксенотрансплантата опухоли человека запущенной стадии. В первый день исследования 5×10^6 клеток линии раковых клеток, положительных по антигену клетки-мишени (CDH3xMSLN), подкожно инъецировали в правую заднюю боковую часть самок мышей NOD/SCID. Когда средний объем опухоли достиг приблизительно 100 мм3, мышам трансплантировали размноженные in vitro CD3-положительные Т-клетки человека путем инъекции приблизительно 2×107 клеток в брюшную полость животных. Мыши из контрольной группы 1, обрабатываемой средой-носителем, не получали эффекторные клетки и применялись в качестве контроля без трансплантации для сравнения с контрольной группой 2, обрабатываемой средой-носителем (получавшей эффекторные клетки), для отслеживания влияния Т-клеток в отдельности на рост опухоли. Обработку биспецифической CDH3xMSLN антигенсвязывающей молекулы под SEQ ID NO 251 начинали, когда средний объем опухоли достигал приблизительно 200 мм3. Средний размер опухоли в каждой группе обработки в день начала обработки не должен статистически отличаться от объема в любой другой группе (дисперсионный анализ). Мышей обрабатывали 0,5 мг/кг/сутки биспецифической CHD3xMSLN антигенсвязывающей молекулы путем внутривенной болюсной инъекции в дни исследования 9, 16 и 24. Опухоли измеряются штангенциркулем в ходе исследования, и прогрессирование оценивается путем межгруппового сравнения объемов опухолей (TV). Ингибирование роста опухоли T/C [%] определяют путем расчета TV как T/C%=100 x (медианный TV в анализируемой группе)/(медианный TV в контрольной группе 2). Как видно на фиг. 16, обработка 0,2 мг/кг или 2 мг/кг биспецифической CHD3xMSLN антигенсвязывающей молекулы эффективно ингибировала рост опухоли in vivo.

[401] **Пример 17**. Моделирование нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению

Имитаторы нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению моделировали для измерения междоменных расстояний для разных размеров линкеров/спейсеров (изображение 3D-модели на фиг. 17A). Исходные молекулярные модели были основаны на внутренних данных структуры канонической молекулы к MSLN, состоящей из связывающего MSLN scFv и связывающего CD3 scFv I2C. В связи с тем, что эта структура обладает наибольшей

гомологией и полнотой среди имеющихся внутренних и опубликованных кристаллических данных, эту структуру использовали для представления N- и C-концевых элементов молекулы во всех имитационных моделях. Недостающие остатки и линкеры добавляли с использованием программного пакета Schrodinger (версия 2020-4, Schrödinger, Нью-Йорк, США). Подобным образом, представляющие интерес "спейсерные" группы (scFc (фиг. 17C), PD1 (фиг. 17H), HSA (фиг. 17G), убиквитин (фиг. 17I), SAND (фиг. 17J), бета-2-микроглобулин (фиг. 17K) и HSP70-1 (фиг. 17L) моделировали с помощью программного пакета Schrodinger на основе ближайших опубликованных структур PDB (коды PDB 1HZH, 6JJP и 5VNW, соответственно) и сшивали с помощью 2 копий молекулы. Измерения и изображения создавали с помощью PyMOL (версия 2.3.3, Schrödinger, Нью-Йорк, США). Общий подход MD был объяснен в общем описании настоящего изобретения.

Таблица 42. Медианное и максимальное расстояние, обеспечиваемое соответствующими спейсерами между биспецифическими элементами

спейсер	медианное расстояние (scFv COM)	максимально расстояние (scFv COM)
G4S	47	61
scFc	101	182
2 x scFc	153	229
(G4S)10	48	179
(EAAAK)10	47	187
HAS	114	183
PD1	86	156

Все длины спейсеров (т. е. количество мономерных повторов GGGGS) были основаны на последовательностях экспериментально тестируемых молекул. Каждую гомологическую модель строили в расширенной конформации, максимизирующей расстояние между центрами масс (COM) между N-концом I2C (связывающий CD3 элемент) и C-концом связывающего MSLN элемента (связующий мишень элемент). Таким образом, конформации исходных молекул указывают на максимальное расстояние COM, которого теоретически может достичь каждая молекула. Чтобы проверить стабильность этих конформаций, каждую модель подвергали 200-наносекундному (100-нс в случае двойного спейсера scFc из-за очень низкой скорости моделирований) MD моделированию с явно заданным растворителем с Desmond, компонентом пакета Schrodinger. Общим наблюдением для всех 11 моделированных систем (соответствующие спейсеры: G4S, scFc, 2 x scFc, (G4S)10, (EAAAK)10, HSA, PD1, убиквитин, SAND, бета-2-микроблобулин, HSP70-1) было уменьшение расстояния COM между scFv, что указывает на то, что удлиненные конформации возможны только (если вообще возможны) в присутствии мишеней (N- и C-концевые структуры антигенсвязывающей молекулы оставались в

основном неизменными из-за соответствия стабильной конформации кристаллической структуры). Для больших спейсеров с определенными вторичными структурами (scFc, 2 x scFc (фиг. 17D), HSA, PD1) снижение расстояния было небольшим или умеренным, и фрагменты scFv оставались четко разделенными в конце каждой имитации (медианные расстояния COM после отбрасывания первой половины каждой имитации: 101, 153, 114 и 86Å соответственно). Гибкие линкеры (G4S)10 и (EAAAK)10 "схлопывались" в более компактные конформации, значительно сближая фрагменты scFv (медианное расстояние COM 48 и 47Å). Из этих 2 линкеров (EAAAK)10 обеспечивал немного более стабильную конформацию, которая может быть ассоциирована с более высокой селективностью. Короткий линкер G4S не смог разделить фрагменты scFv, и было видно, что они сильно взаимодействуют на протяжении всего моделирования (медианное расстояние COM 47Å, но петли VH CDR3 расположены гораздо ближе друг к другу, чем в любой другой системе). Убиквитин в качестве спейсера из 73 аа поддерживал медианное расстояние между центрами масс 1^{ro} CD3 scFv и 2^{ro} MSLN scFv равным 67 Å, что означает эффективное разделение. SAND в качестве спейсера из 89 аа поддерживал медианное расстояние между центрами масс 1^{ro} CD3 scFv и 2^{ro} MSLN scFv равным 77 Å. Бета-2-микроглобулин в качестве спейсера из 97 аа поддерживал медианное расстояние между центрами масс 1^{ro} CD3 scFv и 2^{ro} MSLN scFv равным 95 Å, т. е. сравнимое с предпочтительным scFc. В отличие от этого, HSP70-1 в качестве спейсера из 378 аа поддерживал медианное расстояние между центрами масс 1^{ro} CD3 scFv и 2^{ro} MSLN scFv всего 48 Å, что указывает на недостаточное разделение двух биспецифических структурных единиц. Моделирование молекулы с бета-2-микроглобулином (фиг. 17M, слева) и HSP70-1 (фиг. 17M, справа) визуализируется соответствующими репрезентативными структурами, которые показывают наличие и отсутствие разделения спейсером соответственно.

Как показано выше для молекулы с двумя связующими мишень MSLN элементами, хорошее разделение и подвижность scFv с помощью scFc (SEQ ID NO: 25) в качестве спейсера в контексте настоящего изобретения наблюдали для MSLN и FOLR1 в качестве связующих мишень элементов, показывающих медианное расстояние между центрами масс 1^{ro} CD3 scFv и FolR1 scFv 99 Å (фиг. 17N), и для MSLN и CDH19 в качестве связующих мишень элементов, показывающих медианное расстояние между центрами масс 1^{ro} CD3 scFv и CDH19 scFv: 76 Å (фиг. 17O).

[402] **Пример 18**. Сравнительное клиническое исследование безопасности нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению у яванского макака

Нацеливающуюся на одну мишень нацеливающуюся на мезотелин (MSLN) биспецифическую антигенсвязывающую молекулу (молекулу 1, SEQ ID NO 1183), которая демонстрировала in vitro эффективность оценивали в токсикологическом исследовании повторных доз на яванском макаке, фармакологически релевантном виде. Молекулу 1 вводили в дозах 0,1, 1,5, 5/1,5 или 15 мкг/кг путем 30-минутной внутривенной

инфузии (три животных/пол/группа) один раз в неделю в течение 4 недель (т. е. вводили в дни 1, 8, 15 и 22). Животные из группы 5/1,5 мкг/кг получали 5 мкг/кг в день 1 и 1,5 мкг/кг со дня 8. Плановое вскрытие проводили в конце фазы введения дозы в день 29 или после 4-недельного периода восстановления в день 57. Клинические и анатомические патологические изменения, связанные с молекулой 1, были в целом схожи между когортами внеплановой (дни 3, 4 или 8) и плановой (дни 29, 57) эвтаназии, хотя частота и степень тяжести увеличивались у индивидуумов, подвергшихся внеплановой эвтаназии.

Молекула 1 демонстрировала ограничивающую дозу токсичности с широко распространенными тканевыми эффектами in vivo. Дозы 1,5 мкг/кг, 5 мкг/кг и 15 мкг/кг не переносились. Одно животное мужского пола при дозе 1,5 мкг/кг, 3 самца и 2 самки при дозе 5 мкг/кг и все животные при дозе 15 мкг/кг были эвтаназированы по гуманным причинам в день 3 или 4. Кроме того, одно животное женского пола, получившее одну дозу в 5 мкг/кг в день 1, а затем одну дозу в 1,5 мкг/кг в день 8, было эвтаназировано в день 8 из-за ухудшения клинического состояния. Эти животные имели тяжелые клинические признаки, которые включали обезвоживание, снижение активности, снижение потребления пищи и сгорбленный вид. Дополнительные клинические признаки, связанные с молекулой 1, у животных, подлежащих плановой эвтаназии, включали отсутствие кала, рвотный материал, снижение аппетита и уменьшение средней массы тела. Молекула 1 индуцировала фармакологические эффекты, свидетельствующие о действии биспецифического привлекающего Т-клетки активатора, такие как (без ограничения) острофазовый ответ (характеризующийся повышением С-реактивного белка), временное высвобождение цитокина и изменения в активации циркулирующих лимфоцитов.

При дозе $\geq$ 1,5 мкг/кг введение молекулы 1 приводило к мультиорганному воспалению с участием тканей/клеток, экспрессирующих мезотелин, включая мезотелиальные клетки, выстилающие серозные поверхности брюшной и грудной полостей, и эпителий нескольких тканей, часто с участием базилярных слоев. Воспаление и фиброплазия/фиброз, связанные с серозными поверхностями, выстланными мезотелиальными клетками, привели к образованию висцеральных спаек у некоторых животных. Спайки были макроскопически заметны в печени и сердце (перикарде) у нескольких животных, получавших обработку 1,5 мкг/кг в день 29, но серозная фиброплазия была более распространена микроскопически. Ткани, которые демонстрировали серозные или капсулярные изменения на поверхности органов, включали следующие (все смерти): почка, печень, сердце, селезенка, легкое, желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка, прямая кишка, брыжейка, мочевой пузырь, яичник, шейка матки и матка. Ткани, в которых наблюдались эпителиальные изменения, включали следующие (все смерти): почка, мочевой пузырь, пищевод, шейка матки, придаток, конъюнктива, молочная железа, поднижнечелюстная слюнная железа, семенной пузырек, кожа, двенадцатиперстная кишка, желудок, язык, миндалина, трахея, матка и влагалище. Связанные с мезотелием и

эпителием изменения были ассоциированы со вторичными реактивными изменениями тканей, включая дегенерацию/некроз эпителия, эрозию/язву, регенерацию, отек с эксудацией фибрина и/или кровоизлиянием. Гломерулярные изменения были ассоциированы с умеренным увеличением гломерулярного мезангия. Клинико-патологические изменения соответствовали как системным, так и тканеспецифическим воспалительным ответам.

Световые микроскопические изменения частично восстановились в нескольких тканях при дозах 0,10 и 5/1,5 мкг/кг после 4 недель без обработки; большинство фиброзных изменений не были полностью обратимы. Наивысший уровень дозы без тяжелой токсичности (HNSTD) для молекулы 1 был определен в 0,1 мкг/кг.

Для снижения токсичности, молекулу 2 (SEQ ID NO: 251, CH3 15-E11 CC x I2Lopt x G4 x scFc SEFL2 clipopt x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ) разрабатывали как нацеливающуюся на несколько мишеней (CDH3-MSLN) биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, в которой также использовали менее аффинный связующий MSLN элемент. Такой менее аффинный связующий элемент стал возможным благодаря эффекту авидности двух предпочтительно низкоаффинных связующих элементов нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической молекулы по настоящему изобретению. Эта молекула 2 предпочтительно активна только в том случае, если обе противоопухолевые мишени связываются одновременно, как в целом описано в данном документе. Эффективность молекулы 2 in vitro против линий клеток карциномы человека, экспрессирующих обе мишени, была сравнима с молекулой 1. На фигуре 19 показан пример анализа цитотоксичности, в котором Т-клетки человека инкубировали с линией клеток GSU Luc рака желудка человека при соотношении E:T 10:1 в течение 72 часов. Полученные значения EC_{50} находились в аналогичном диапазоне (2,078 пМ для молекулы 1 по сравнению с 1,060 пМ для молекулы 2 соответственно, см. фигуру 19).

Чтобы оценить, снижает ли молекула 2 токсичность, направленную на MSLN, проводили токсикологическое исследование повторных доз на самцах яванского макака путем медленного IV болюсного введения при дозах 1, 10, 100 или 1000 мкг/кг в дни 1, 8 и 15. Смертельных случаев не было, клинических признаков, связанных с лечением, или влияния на массу тела, потребление пищи, температуру тела, офтальмоскопические исследования, параметры коагуляции или анализа мочи не наблюдали. Подобно молекуле 1, молекула 2 индуцировала фармакологические эффекты, свидетельствующие о действии биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора, такие как (без ограничения) острофазовый ответ (характеризующийся повышением С-реактивного белка), временное высвобождение цитокина и изменения в активации циркулирующих лимфоцитов.

Введение молекулы 2 при $\geq$ 10 мкг/кг было ассоциировано с наблюдаемыми под световым микроскопом изменениями, включая в целом минимальную или слабую мононуклеарную или смешанную инфильтрацию воспалительными клетками серозной оболочки нескольких органов, ассоциированную с очаговой/многоочаговой гипертрофией

мезотелия. Дополнительные микроскопические изменения, такие как гипертрофия/гиперплазия слизистой оболочки пищевода, инфильтрация смешанными клетками в языке (с дегенерацией эпителия слизистой оболочки) и трахее (с гипертрофией бокаловидных клеток), а также связанная со стрессом атрофия тимуса, отмечали у 2 животных, получивших дозу 100 мкг/кг или 1000 мкг/кг.

В отличие от молекулы 1, молекула 2 индуцировала менее тяжелые гистопатологические изменения при 1000 мкг/кг, чем молекула 1 при 1,5 мкг/кг. На фигуре 20 показаны репрезентативные гистопатологические окрашивания гематоксилином/эозином печени (фиг. 20 A, B) и легкого (фиг. 20 C, D) животного, получившего обработку 1,5 мкг/кг молекулы 1 (A, C), и животного, получившего обработку 1000 мкг/кг молекулы 2 (B, D). Если молекула 1 вызывала выраженную капсулярную фиброплазию/фиброз (A) и образование межлобарных спаек в печени в конце периода введения дозы в день 29, то молекула 2 вызывала лишь минимальную мультифокальную гипертрофию мезотелия и инфильтрацию смешанных клеток/воспаление серозной оболочки в конце периода введения дозы в день 16 (B). Ни у одного животного, получавшего обработку молекулой 2, не отмечали спаек. Подобным образом, если молекула 1 индуцировала умеренную фиброплазию/фиброз плевры легкого (D), то в легком животного, получавшего обработку молекулой 2, фиброплазию/фиброз не наблюдали (D).

Заключение

Доза 1,5 мкг/кг молекулы 1 не переносилась и приводила к смертности, тогда как доза 0,1 мкг/кг была переносимой. И наоборот, молекула 2 переносилась при дозах до 1000 мкг/кг. Гистопатологические изменения, наблюдаемые с молекулой 1, были в целом более тяжелыми при дозах 1,5 мкг/кг, чем таковые с молекулой 2 при 1000 мкг/кг соответственно. Адгезии или необратимые фиброзные изменения, индуцированные молекулой 1, отсутствовали после лечения молекулой 2. Таким образом, переносимость молекулы 2 превышала в от 600 (гистопатология) до 10000 (переносимая доза) раз таковую молекулы 1, несмотря на эквивалентную эффективность in vitro против опухолевых клеток.

[403] **Пример 19**. Расхождение в селективности одноцепочечной нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы-активатора по сравнению с двухцепочечной нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической привлекающей Т-клетки молекулой-активатором.

Анализы готовили, как в предыдущих примерах цитотоксичности на MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторовах по настоящему изобретению.

EC50 GSU KO CDH3 [пМ]	**Кратность расхождения в**	**EC50 GSU wt [пМ]**	**Кратность расхождения в**	**EC50 GSU KO MSLN**

		селективности		**селективности**	**[пМ]**
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	289	138	2,1	84	177
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	391	121	3,2	165	533
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	2,1	1	3,1	-	b.c.t.
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t.	-	201	1	180

Таблица 43. Значения EC50 в пМ и расхождения на наивных клетках GSU и нокаутных по мишени клетках GSU. b.c.t: ниже расчетного порогового значения

Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках GSU wt по сравнению с соответствующими клетками GSU KO (GSU KO CDH3 и GSU KO MSLN). Эти молекулы демонстрировали расхождения в селективности, выраженной как EC50, более чем в 80 раз на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями. MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 включают одну нацеливающуюся на

несколько мишеней биспецифическую привлекающую Т-клетки полипептидную цепь, тогда как MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 включает две биспецифические привлекающие Т-клетки полипептидные цепи, которые связаны гетеродимером Fc с построением двухцепочечной *нацеливающейся на несколько мишеней* биспецифической привлекающей Т-клетки молекулы. Обе имеют расположение доменов [связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен x спейсер x связывающий мишень домен x связывающий CD3 домен]. Нацеливающиеся на одну мишень контрольные привлекающие Т-клетки молекулы имели сопоставимую активность на одноположительных по сравнению с дважды положительными клетками (расхождение в селективности ~1).

Легенда	
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 15-E11 CC x I2L (SEQ ID NO: 1078)
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	MS 15-B12 CCx 6H10.09x (G4)x heFc (A) * heFc (B) x (G4)x CH3 15-E11 CCx 6H10.09 (Seq ID 326 +327)
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MSLN 5F11 xI2C-scFc (EQ ID NO: 1183)
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CH3 G8A 6-B12 x I2C0-scFc

[404] Пример 20. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических привлекающих Т-клетки полипептидов (MBiTEP) с варьирующими аффинностями в отношении CD3. Анализы готовили, как в предыдущих примерах цитотоксичности на MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекулах-активаторах по настоящему изобретению.

	EC50 GSU KO CDH3 [пМ]	**Кратность расхождения в селективности**	**EC50 GSU wt [пМ]**	**Кратность расхождения в селективности**	**EC50 GSU KO MSLN [пМ]**
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	23,0	51	0,45	118	53,3
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	19,6	30	0,66	108	71,2
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	1,1	3	0,35	2	0,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	6,9	24	0,28	84	17,7
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	2,0	18	0,11	16	1,7
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	2,6	58	0,04	284	12,7
MSLN-CDH3-	6,0	13	0,48	22	10,6

взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7					
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	1,0	1	1,02	-	b.c.t.
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	b.c.t.	-	70,16	1	64,5

Таблица 44. Значения EC50 и расхождения в селективности на наивных клетках GSU по сравнению с нокаутными по мишени клетками GSU. b.c.t.: ниже расчетного порогового значения (см. также фиг. 22)

	Снижение активности одного связывающего CD3 домена в молекуле по сравнению с высокоаффинным связывающим доменом I2C с K_D 1,2E-08 M
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	В приблизительно 100 раз
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	В приблизительно 98 раз
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	I2C
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор	Ca 6-11

4	
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	В приблизительно 32 раза
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	В приблизительно 32 раза соответственно, 98 раз
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	В приблизительно 98 раз соответственно, 32 раза

Таблица 45. Снижение активности связывающих CD3 доменов, используемых в MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторовах по сравнению с высокоаффинным связывающим CD3 доменом I2C с K_D 1,2E-08 M

Результаты. MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 4, 5, 6 и 7 демонстрировали расхождение в селективности, выраженной как EC50, между дважды положительными клетками GSU wt и соответствующими клетками GSU KO (GSU KO CDH3 и GSU KO MSLN) более чем в 10 раз, при этом MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали наибольшее расхождение в селективности. MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1, 2, 4 и 5 содержали два идентичных связывающих CD3 домена, которые в 11-100 раз менее активны, чем эталонный связывающий CD3 домен I2C с K_D 1,2E-08 M. Два связывающих CD3 домена в MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки молекул-активаторовах 6 и 7 не являются идентичными и все еще демонстрировали расхождение в активности между клетками GSU wt и соответствующими клетками GSU KO с низким значением EC50 на дважды положительной клетке. MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 содержит два высокоаффинных связывающих CD3 домена I2C и демонстрировала повышение активности максимум в 3 раза только на дважды положительных клетках по сравнению с одноположительными. Нацеливающиеся на одну мишень контрольные привлекающие Т-клетки молекулы имели сопоставимую активность на одноположительных по сравнению с дважды положительными клетками (расхождение в селективности ~1).

Легенда

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки	MS 15-B12 CC x I2C 44/100cc x scFc x CH3 15-E11 CC x I2C 44/100cc

молекула-активатор 1	
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	MS 15-B12 CC x I2L x scFc x CH3 15-E11 CC x I2L
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	MS 15-B12 CC x I2C x scFc xCH3 15-E11 CCx I2C0
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	MS 15-B12 CC x4F10.03 I2M xscFc xCH3 15-E11 CC x4F10.03 I2M
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5	MS 15-B12 CC x I2M2 x scFc x CH3 15-E11 CC x I2M2
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6	MS 15-B12 CC x I2M2 x scFc x CH3 15-E11 CCx I2L
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7	MS 15-B12 CC x I2L x scFc xCH3 15-E11 CC x I2M2
MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	MSLN 5F11 xI2C-scFc
CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	CH3 G8A 6-B12 x I2C0-scFc

[405] Пример 21. Расхождение в селективности нацеливающихся на несколько мишеней биспецифических рекрутеров Т-клеток, нацеливающихся на разные кластеры эпитопа CDH3 и MSLN

Анализ на основе люциферазы с нестимулированными PBMC человека

Выделение эффекторных клеток

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 поставлялись местным банком крови, а PBMC получали на следующий день после забора крови. После центрифугирования в градиенте плотности фиколла и обильных промываний в PBS Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из PBMC путем инкубации с буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH_4Cl, 10 мМ $KHCO_3$, 100 мкМ EDTA). Оставшиеся лимфоциты в основном включают B- и T-лимфоциты, NK-клетки и моноциты. PBMC содержали в культуре при 37°C/5% CO_2 в среде RPMI (Gibco) с 10% FCS (Gibco).

Истощение $CD14^+$ и $CD56^+$ клеток

Для истощения $CD14^+$ клеток использовали MicroBeads с CD14 человека (Milteny Biotec, MACS, № 130-050-201), для истощения NK клеток использовали MicroBeads с CD56 человека (MACS, № 130-050-401). PBMC подсчитывали и центрифугировали в течение 10 мин. при комнатной температуре при 300 x g. Супернатант отбрасывали, а клеточный осадок ресуспендировали в буфере для выделения MACS (60 мкл/10^7 клеток). Добавляли MicroBeads с CD14 и MicroBeads с CD56 (20 мкл/10^7 клеток) и инкубировали в течение 15 мин. при 4-8°C. Клетки промывали промывочным буфером AutoMACS (Milteny, № 130-091-222) (1-2 мл/10^7 клеток). После центрифугирования (см. выше) супернатант отбрасывали, а клетки ресуспендировали в буфере для выделения MACS (500 мкл/10^8 клеток). Затем CD14/CD56 негативные клетки выделяли с применением колонок LS (Milteny Biotec, № 130-042-401). PBMC без CD14+/CD56+ клеток доводили до $1{,}2\times10^6$ клеток/мл и 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 мМ буфером Hepes (Biochrom AG, № L1613), 1 мМ пируватом натрия (Biochrom AG,№ L0473) и 100 ед./мл смеси пенициллина/стрептомицина (Biochrom AG, № A2213) при температуре 37°C в инкубаторе до необходимости.

Получение клетки-мишени

Клетки собирали, осаждали центрифугированием и доводили до $1{,}2\times10^5$ клеток/мл в полной среде RPMI. Жизнеспособность клеток определяли с применением Nucleocounter NC-250 (Chemometec) и красителя Solution18, содержащего акридиновый оранжевый и DAPI (Chemometec).

Анализ на основе люциферазы

Данный анализ разрабатывали для количественной оценки лизиса клеток-мишеней в присутствии серийных разведений полиспецифических конструкций антитела. Смешивали равные объемы положительных по люциферазе клеток-мишеней и эффекторных клеток (т. е. PBMC без $CD14^+$ и $CD56^+$ клеток) с получением соотношения

клеток E:T 10:1. По 42 мкл этой суспензии переносили в каждую лунку 384-луночного планшета. Добавляли 8 мкл серийных разведений соответствующих полиспецифических конструкций антитела и конструкций антитела отрицательного контроля (конструкции антитела на основе CD3, распознающей нерелевантный антиген-мишень) или полную среду RPMI в качестве дополнительного отрицательного контроля. Опосредованная полиспецифическим антителом цитотоксическая реакция продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением и с 5% CO_2. Затем 25 мкл субстрата (Steady-Glo® Reagent, Promega) переносили в 384-луночный планшет. Только живые, положительные по люциферазе клетки реагируют на субстрат и тем самым создают сигнал люминесценции. Образцы измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов SPARK (TECAN) и анализировали с помощью программного обеспечения Spark Control Magellan (TECAN).

Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом.

$$\text{Цитотоксичность [\%]} = (1 - \frac{\text{RLU}_{\text{Образец}}}{\text{RLU}_{\text{Отрицательный контроль}}}) \times 100$$

RLU=относительные световые единицы.

Отрицательный контроль=клетки без полиспецифической конструкции антитела.

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

Для анализа цитотоксичности на основе люциферазы использовали следующие линии клеток-мишеней.

- HCT 116-LUC wt (CDH3+ и MSLN+),
- HCT 116-LUC KO CDH3 (CDH3- и MSLN+),
- HCT 116-LUC KO MSLN (CDH3+ и MSLN-).
- CDH3+ и MSLN+ CHO человека
- CDH3+ CHO человека
- MSLN+ CHO человека

	EC50 [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 wt	0,07
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 KO CDH3	51,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 на HCT 116 KO MSLN	8,7

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 wt	0,201
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 KO CDH3	19,3
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 на HCT 116 KO MSLN	40,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на HCT 116 wt	1,557
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на HCT 116 KO CDH3	85,41
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3 на HCT 116 KO MSLN	413,3
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на HCT 116 wt	5,53
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на HCT 116 KO CDH3	267,87
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 на HCT 116 KO MSLN	495,43
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на HCT 116 wt	1,27
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на HCT 116 KO CDH3	58,54
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5 на HCT 116 KO MSLN	71,0

Таблица 46. Значения EC50 MSLN-CDH3-взаимодействующих привлекающих Т-клетки активаторов, нацеливающихся на разные кластеры эпитопа CDH3 на соответствующих линиях клеток

Легенда для анализа кластеров эпитопа CDH3

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: MS 15-B12 CC x I2L x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x CH3 24-D7 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3: MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 22-A12 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4: MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2L

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5: MS 15-B12 CC x I2L x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x CH3 26-E5 CC x I2L

Молекула 1 положительного контроля: MS 5-F11x I2C scFc6

Молекула 2 положительного контроля: CH3 G8A 6-B12 x I2C0-scFc

Молекула 1 отрицательного контроля: EGFRvIII x I2C0 x scFc

Результаты.

	EC50 CHO hu MSLN (+) [пМ]	Кратность расхождения	EC50 CHO hu CDH3 (+) и MSLN (+) [пМ]	Кратность расхождения	EC50 CHO hu CDH3 (+) [пМ]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	8,7	122	0,071	727	51,8
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	19,3	96	0,201	203	40,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3	413,3	265	1,557	55	85,4
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4	445,4	90	5,53	48	267,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая	71	56	1,272	46	58,5

привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5

Таблица 47. Значения EC50 в пМ и расхождения наивных клеток HCT 116 по сравнению с нокаутными клетками HCT 116

Все тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 клетках HCT 116 wt по сравнению с соответствующими HCT 116 k.o клетками (HCT 116 CDH3 k.o и HCT 116 MSLN k.o.). MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали расхождения в селективности, выраженной как EC50, более чем в ~100 раз (на обоих сайтах) на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями и, таким образом, являются предпочтительными (фиг. 23) и (таблица 47). Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 3, 4 и 5 демонстрировали расхождения в селективности, выраженной как EC50, более чем в ~100 раз на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями (фиг. 23) и (таблица 47). Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 содержат связующий CDH3 элемент эпитопа D4B. Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 3 содержат связующий CDH3 элемент эпитопа D1B. Тестируемая MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4 содержит связующий CDH3 элемент эпитопа D2C. Тестируемые MSLN-CDH3-взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 5 содержат связующий CDH3 элемент эпитопа D3A.

Легенда для анализа кластеров эпитопа MSLN

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: MS 01-G11 CC x 6H10.09 x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x CH3 005-D5 CC x 6H10.09

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: MS R4L CC x I2C CC (44/100) x (G4S)3 x scFc x (G4S)3 x CH3 R164L CC x I2C CC (44/100)

Молекула 1 положительного контроля: MS 5-F11x I2C scFc6

Молекула 2 положительного контроля: CH3 G8A 6-B12 x I2C0-scFc

Молекула 1 отрицательного контроля: EGFRvIII x I2C0 x scFc ID:

Результаты.

	EC50 CHO hu MSLN (+) [пМ]	Кратность расхождения	EC50 CHO hu CDH3 (+) и MSLN (+)	Кратность расхождения	EC50 CHO hu CDH3 (+) [пМ]

			[пМ]		
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1	2,05	822	0,002	779	1,9
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2	2,53	70	0,036	139	5,8

Таблица 48. Значения EC50 в пМ и расхождения дважды положительных клеток-мишеней CHO человека по сравнению с одноположительными клетками-мишенями человека

Тестируемые MSLN-CDH3 -взаимодействующие привлекающие Т-клетки молекулы-активаторы 1 и 2 демонстрировали повышенную активность (более низкие значения EC50) на дважды положительных по MSLN и CDH3 человека клетках CHO по сравнению с соответствующую одноположительными но мишени человека клетками CHO. MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 демонстрировала расхождения в селективности, выраженной как EC50, более чем в 100 раз (на обоих сайтах) на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями. (фиг. 24) и (таблица 48). Тестируемая MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 демонстрировала расхождения в селективности, выраженной как EC50, ниже чем в 100 раз (на одном сайте) на дважды положительных клетках-мишенях по сравнению с одноположительными клетками-мишенями (фиг. 24) и (таблица 48). Тестируемая MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1 содержит связующий MSLN элемент эпитопа E1. Тестируемая MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2 содержит связующий MSLN элемент эпитопа E2/E3. Хотя молекула 2 демонстрирует хорошую селективность, молекула 1 предпочтительнее.

[406] Пример 22. **Кластеризация эпитопа привлекающего Та-клетки активатора с химерными белками CDH3 человека/мыши**

Создание конструкции

Внеклеточный участок белка CDH3 человека делили на пять частей: (1) домен 1, обозначенный D1, (2) домен 2, обозначенный D2, (3) домен 3, обозначенный D3, (4) домен 4, обозначенный D4, и (5) домен 5, обозначенный D5. Участки эпитопа D1, D2, D3, D4 и

D5 дополнительно делили на три подчасти, обозначенные D1A, D1B, D1C, D2A, D2B, D2C, D3A, D3B, D3C, D4A, D4B, D4C, D5A, D5B и D5C.

Таблица 50. D2B, D2C, D3A и D4B имеют следующую аминокислотную последовательность и положения (аа) белка CDH3 человека.

Кластер эпитопа CDH3 человека	**вид**	**Аминокислотное положение**	**Аминокислотная последовательность кластера эпитопа CDH3**
D2B	человек	аа 253-290	VAYSIHSQEPKDPHDLMFTIHRSTGTIS VISSGLDREK
D2C	человек	аа 291-327	VPEYTLTIQATDMDGDGSTTTAVAVVE ILDANDNAPM
D3A	человек	аа 328-363	FDPQKYEAHVPENAVGHEVQRLTVTD LDAPNSPAWR
D4B	человек	аа 476-511	YRILRDPAGWLAMDPDSGQVTAVGTL DREDEQFVRN

Химерные белки человека/мыши получали путем замены доменов D1, D2, D3, D4, D5 или соответствующих подчастей белка CDH3 человека на соответствующие участки белка CDH3 мыши.

Внеклеточный домен CDH3 мыши и все химерные конструкции CDH3 человека/мыши слиты с трансмембранным и цитоплазматическим доменом EpCAM, что не имеет значения для описанного в данном случае анализа и далее обозначается xEpC. Белковая последовательность каждой из описанных выше конструкций представлена на фигуре 25. Каждую из последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), кодирующих либо полноразмерный CDH3 человека, либо белок CDH3xEpC мыши, либо химерные белки CDH3xEpC человека/мыши, клонировали в вектор pEFdhfr и стабильно трансфицировали в негативные по дигидрофолатредуктазе (DHFR-) клетки CHO. Вышеупомянутый способ может быть применен в отношении любой антигенсвязывающей молекулы, связывающей CDH3 по настоящему изобретению.

Трансфекция

DHFR- клетки CHO трансфицировали в соответствии со стандартными протоколами ДНК, кодирующей либо белок CDH3 человека, либо белок CDH3xEpC мыши, либо химерные белки CDH3xEpC человека/мыши. Клетки выращивали в среде RPMI с добавками в течение 24 часов. Отбор адгезивно растущих клеток, экспрессирующих белок CDH3 человека, CDH3xEpC мыши или химерный белок CDH3xEpC человека/мыши, путем истощения нуклеозидов, проводили через 24 часа и клетки культивировали в среде HyClone с пенициллином/стрептомицином при 37° в увлажненном инкубаторе.

Проточная цитометрия

Для проверки экспрессии белка CDH3 человека или химерных белков CDH3xEpC человека/мыши на стабильно трансфицированных CHO клетки инкубировали с 5 мкг/мл антитела к CDH3 человека (R&D Systems, клон 104805) и 1:100 разведением меченного PE вторичного антитела к Fcy мыши (Jackson 115-116-071). Для проверки экспрессии белка CDH3xEpC мыши на стабильно трансфицированных CHO клетки инкубировали с периплазматическим экстрактом мышиного перекрестно реактивного scFv G7 к CDH3 человека (разбавленного 1:6 с помощью PBS) и 1:50 разведением PE-меченного антитела к FLAG (клон L5; BioLegend 637310). Для оценки связывания привлекающего Т-клетки активатора SEQ ID NO: 434 с белками, экспрессированными на трансфицированных клетках, клетки инкубировали с 5 мкг/мл привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434. Связывание привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434 выявляли с использованием 1:50 разведения меченного PE антитела к Fcy человека. Все антитела разводили в PBS с кальцием (Gibco 14040-117) и 2% FBS и все инкубации проводили при 4°C в течение 30 минут. Промывки проводили с использованием PBS с кальцием (Gibco 14040-117) и 2% FBS, а окончательный буфер для суспензии перед анализом FACS также представлял собой PBS с кальцием (Gibco 14040-117) и 2% FBS. Связывание антител выявляли с использованием проточного цитометра BD FACSCanto® II. Изменения средней флуоресценции анализировали с помощью BD FACSDiva®, v8.1, ForeCyt® и FlowJo®.

Анализ

Потеря связывания с различными химерными белками CDH3 человека/мыши отражалась в виде снижения сигнала, выявляемого с помощью проточной цитометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фигуре 25 показаны выравнивания последовательностей белков CDH3 человека и CDH3xEpC мыши с окрашенными секциями эпитопов. В общем случае, применительно к настоящему изобретению, внеклеточный домен 1 белка CDH3 обозначали D1, следующие домены 2, 3, 4 и 5 обозначали D2, D3, D4 и D5. Для более точной кластеризации эпитопов внеклеточные домены D1, D2, D3, D4 и D5 далее делили на подчасти A, B и C. Для кластеризации эпитопов получали химерные белки CDH3 человека/мыши, в которых участки белка CDH3 человека были заменены на соответствующие участки белка CDH3 мыши. Поскольку привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 и антитело к CDH3 человека не связывают белок CDH3 мыши (фигура 26), связывающий эпитоп участок может быть идентифицирован путем систематической замены секций белка человека на белок мыши (химеры CDH3 человека/мыши) и определения, какая химера больше не распознается привлекающим Т-клетки активатором под SEQ ID NO: 434. Белки CDH3 человека, CDH3xEpC мыши и химерный CDH3xEpC человека/мыши стабильно экспрессировались в клетках CHO. и связывание привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434, антитела к CDH3 человека и мышиного перекрестно реактивного scFv G7 к CDH3 человека с

экспрессированными на поверхности белками оценивали с помощью проточной цитометрии (фигура 26).

Привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 связывался с клетками, экспрессирующими полноразмерный белок CDH3 человека, что указывает на то, что он распознает внеклеточный домен человека. Привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 не связывался с клетками, экспрессирующими белок CDH3 мыши, что указывает на то, что он не распознает внеклеточный домен мыши. При оценке связывания с белками с замененным доменом привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 демонстрировал связывание со всеми химерными белками CDH3 человека/мыши, кроме D4 и D4B. Если домен D4 или D4B человека был заменен на домен D4 или D4B мыши соответственно, то SEQ ID NO: 434 не распознавал химерный белок. Связывание SEQ ID NO: 434 не было нарушено при замене D1, D2, D3, D5 или их соответствующих подчастей A, B или C. **В заключение**, привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 демонстрирует потерю связывания с кластером эпитопа D4B.

[407] Пример 23.

Кластеризация эпитопов привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 с химерными белками MSLN человека/мыши.

Создание конструкции

Внеклеточный участок зрелого белка MSLN человека делили на шесть частей (обозначенных в данном документе как эпитопная секция): (1) эпитопная секция 1, обозначенная E1, (2) эпитопная секция 2, обозначенная E2, (3) эпитопная секция 3, обозначенная E3, (4) эпитопная секция 4, обозначенная E4, (5) эпитопная секция 5, обозначенная E5 и (6) эпитопная секция 6, обозначенная E6.

Таблица 51. E1, E2, E3, E4 и E5 имеют следующую аминокислотную последовательность и положения (aa) белка MSLN человека

Кластер эпитопа MSLN человека	**вид**	**Аминокислотное положение**	**Аминокислотная последовательность кластера эпитопа MSLN**
E1	человек	aa 296-346	EVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL EACVDAALLATQMDRVNAIPFTY
E2	человек	aa 347-384	EQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLG YLFLKMSPEDI
E3	человек	aa 385-453	RKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQ VATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFY PGYLCSLSPEELSSVP
E4	человек	aa 454-501	PSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKA RLAFQNMNGSEYFVKIQSFLG

E5	человек	aa 502-545	GAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLR TDAVLPLTVAEVQKLLGP

Химерные белки человека/мыши получали путем замен эпитопных секций E1, E2, E3, E4, E5 или E6 белка MSLN человека на соответствующие участки белка MSLN мыши. Белковая последовательность каждой из описанных выше конструкций представлена на фигуре 1. Каждую из последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), кодирующих либо полноразмерные MSLN человека, мыши, либо химерные белки MSLN человека/мыши, клонировали в вектор pEFdhfr и стабильно трансфицировали в негативные по дигидрофолатредуктазе (DHFR-) клетки CHO.

Трансфекция

DHFR- клетки CHO трансфицировали в соответствии со стандартными протоколами ДНК, кодирующей либо полноразмерный белок MSLN человека, либо полноразмерный белок MSLN мыши, либо химерные белки MSLN человека/мыши. Клетки выращивали в среде RPMI с добавками в течение 24 часов. Отбор адгезивно растущих клеток, экспрессирующих белок MSLN человека, MSLN мыши или химерный белок MSLN человека/мыши, путем истощения нуклеозидов, проводили через 24 часа и клетки культивировали в среде HyClone с пенициллином/стрептомицином при 37° в увлажненном инкубаторе.

Проточная цитометрия

Для проверки экспрессии белка MSLN человека или химерных белков MSLN человека/мыши на стабильно трансфицированных CHO клетки инкубировали с 5 мкг/мл антитела к MSLN человека (Thermo Fischer MA1-26527, клон 1) и 1:100 разведением меченного PE вторичного антитела к Fcy мыши (Jackson 115-116-071). Для проверки экспрессии белка MSLN мыши на стабильно трансфицированных CHO клетки инкубировали с 5 мкг/мл мышиного перекрестно реактивного BiTE R4T к MSLN человека и 1:50 разведением PE-меченного антитела к Fcy человека (Jackson 109-116-098). Для оценки связывания привлекающего Т-клетки активатора SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 с белками, экспрессированными на трансфицированных клетках, клетки инкубировали с 5 мкг/мл привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434 или SEQ ID NO: 251. Связывание привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 выявляли с использованием 1:50 разведения меченного PE антитела к Fcy человека. Все антитела разводили в PBS с 2% FBS и все инкубации проводили при 4°C в течение 30 минут. Промывки проводили с использованием PBS с 2% FBS, а окончательный буфер для суспензии перед анализом FACS также представлял собой PBS с 2% FBS. Связывание антител выявляли с использованием проточного цитометра BD FACSCanto® II. Изменения средней флуоресценции анализировали с помощью BD FACSDiva®, v8.1, ForeCyt® и FlowJo®.

Анализ

Потеря связывания с различными химерными белками MSLN человека/мыши отражалась в виде снижения сигнала, выявляемого с помощью проточной цитометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фигуре 27 показаны выравнивания последовательностей белков MSLN человека и MSLN мыши с окрашенными секциями эпитопов. Внеклеточный домен белка MSLN делили на шесть частей, обозначенных как эпитопные секции. Как правило, применяемую в контексте настоящего изобретения эпитопную секцию 1 белка MSLN обозначали E1, эпитопные секции 2, 3, 4, 5 и 6 обозначали E2, E3, E4, E5 и E6 соответственно. Для кластеризации эпитопов получали химерные белки MSLN человека/мыши, в которых участки белка MSLN человека были заменены на соответствующие участки белка MSLN мыши. Поскольку привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 не связывает белок MSLN мыши (фигура 28), связывающий эпитоп участок может быть идентифицирован путем систематической замены секций белка человека на белок мыши (химеры MSLN человека/мыши) и определения, какая химера больше не распознается привлекающим Т-клетки активатором под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251. Белки MSLN человека, MSLN мыши и химерный MSLN человека/мыши стабильно экспрессировались в клетках CHO. и связывание привлекающего Т-клетки активатора под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 и антитела к MSLN человека с экспрессированными на поверхности белками оценивали с помощью проточной цитометрии (фигура 28). Привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 связывался с клетками, экспрессирующими полноразмерный белок MSLN человека, что указывает на то, что он распознает внеклеточный домен человека. Привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 не связывался с клетками, экспрессирующими белок MSLN мыши, что указывает на то, что он не распознает внеклеточный домен мыши. При оценке связывания с белками с замененным доменом привлекающий Т-клетки активатор под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 демонстрировал связывание с E2, E3, E4, E5 и E6 химерных белков MSLN человека/мыши. Если эпитопная секция E1 человека в MSLN заменялась соответствующей эпитопной секцией E1 мыши, то SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 не распознавал химерный белок. Связывание SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 не было нарушено при замене человеческой последовательности E2, E3, E4, E5 или E6 на соответствующую мышиную последовательность.

В ЗАКЛЮЧЕНИИ, репрезентативный привлекающий Т-клетки активатор по настоящему изобретению под SEQ ID NO: 434 и SEQ ID NO: 251 демонстрирует потерю связывания с кластером эпитопа E1 в MSLN.

Таблица 53. Таблица последовательностей Линкеры, которые могут быть указаны в описании как "G4", "(G4S)n", "(G4Q)n" или т. п., необязательно указаны в таблице с таким связанным связывающим доменом для сохранения удобочитаемости. Отсутствие указания такого линкера не означает, что молекула в таблице отличается от соответствующей молекулы в описании под обозначением, включающим информацию о линкере. "CC" указывает на дисульфидные связи внутри связывающего домена, "I2L", "I2C", "I2M" и "I2M2" указывают на связывающие CD3 домены. Связывающие мишень домены могут быть сокращены, например, "CH3" для "CDH3", "CL1" для "CLL1", "FL"

для "FLT3" и "MS" для "MSLN".

SEQ ID NO:	Обозначение	Источник		Последовательность
1.	(G4Q)3 - линкер	Искусственная	Aa	GGGGQGGGGQGGGGQ
2.	(G4S)10 - линкер	Искусственная	aa	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
3.	(G4S)3 - линкер	Искусственная	aa	GGGGSGGGGSGGGGS
4.	G(EAAAK)10 - линкер	Искусственная	aa	GEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAA AKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEA AAK
5.	G4 - линкер	Искусственная	aa	GGGG
6.	G4Q - линкер	Искусственная	aa	GGGGQ
7.	G4S - линкер, спейсерный контроль	Искусственная	aa	GGGGS
8.	S(G4S)10 - линкер	Искусственная	aa	SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG S
9.	S(G4S)3 - линкер	Искусственная	aa	SGGGGSGGGGSGGGGS
10.	SG(EAAAK)10 - линкер	Искусственная	aa	SGEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAA AKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEA AAK
11.	SG4Q - линкер	Искусственная	aa	SGGGGQ
12.	SG4S - линкер	Искусственная	aa	SGGGGS
13.	(EAAAK)10 - спейсер	Искусственная	aa	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAA KEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAA

				AK
14.	(G4S)10 - спейсерный контроль	Искусственная	aa	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
15.	сывороточный альбумин человека (HSA) - спейсер	Искусственная	Aa	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIA FAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVA TLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHD NEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFG ERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLE KSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR RHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCA AADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLI KQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTK KVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFA EEGKKLVAASQAALGL
16.	PD1 (ECD 25-167) - спейсер	Искусственная	Aa	LDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNA TFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQT DKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPN GRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISL APKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTA HPSPSPRPAGQFQ
17.	Fc-мономер-1 - c/+g	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

				KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
18.	Fc-мономер-2 - c/+g/delGK	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSP
19.	Fc-мономер-3-c/+g	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
20.	Fc-мономер-4-c/+g/delGK	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSP
21.	Fc-мономер-5-	Искусствен	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

	c/+g	ная		KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
22.	Fc-мономер-6-c/+g/delGK	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSP
23.	Fc-мономер-7-c/+g	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
24.	Fc-мономер-8-c/+g/delGK	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSP

25.	scFc - спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
26.	scFc-2 спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

				ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP
27.	scFc-3 спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
28.	scFc-4 спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

				VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP
29.	scFc-5 спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
30.	scFc-6 спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTH

				TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP
31.	scFc-7 спейсер	Искусственная	aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
32.	scFc-8 спейсер	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

				FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP
33.	scFc_mod_GQ_clippingvariant - спейсер	Искусственная	Aa	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
34.	2x scFc - спейсер двойного размера	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV

				SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
35.	гетеро-Fc (A) -	Искусствен	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

	спейсер	ная		KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGS FFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQDSLSLSPGK
36.	гетеро-Fc (B) - спейсер	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
37.	I2C - HCDR1	Искусственная	Aa	KYAMN
38.	I2C - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYADSVKD
39.	I2C - HCDR3	Искусственная	Aa	HGNFGNSYISYWAY
40.	I2C - LCDR1	Искусственная	Aa	GSSTGAVTSGNYPN
41.	I2C - LCDR2	Искусственная	aa	GTKFLAP
42.	I2C - LCDR3	Искусственная	aa	VLWYSNRWV
43.	I2C - VH	Искусственная	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS

44.	I2C - VL	Искусственная	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
45.	I2C_44/100cc - HCDR1	Искусственная	aa	KYAMN
46.	I2C_44/100cc - HCDR2	Искусственная	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKD
47.	I2C_44/100cc - HCDR3	Искусственная	aa	HGNFGNSYISYWAY
48.	I2C_44/100cc - LCDR1	Искусственная	aa	GSSTGAVTSGNYPN
49.	I2C_44/100cc - LCDR2	Искусственная	Aa	GTKFLAP
50.	I2C_44/100cc - LCDR3	Искусственная	Aa	VLWYSNRWV
51.	I2C_44/100cc - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
52.	I2C_44/100cc - VL	Искусственная	Aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
53.	I2E - HCDR1	Искусственная	Aa	KYAIN
54.	I2E - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYADAVKD
55.	I2E - HCDR3	Искусственная	Aa	AGNFGSSYISYWAY
56.	I2E - LCDR1	Искусствен	Aa	GSSTGAVTSGNYPN

		ная		
57.	I2E - LCDR2	Искусственная	Aa	GTKFLAP
58.	I2E - LCDR3	Искусственная	aa	VLWYSNRWV
59.	I2E - VH	Искусственная	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYWGQGTLVTVSS
60.	I2E - VL	Искусственная	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
61.	I2L - HCDR1	Искусственная	aa	KYAMN
62.	I2L - HCDR2	Искусственная	aa	RIRSKYNNYATYYADAVKD
63.	I2L - HCDR3	Искусственная	aa	AGNFGSSYISYFAY
64.	I2L - LCDR1	Искусственная	aa	GSSTGAVTSGNYPN
65.	I2L - LCDR2	Искусственная	aa	GTKFLAP
66.	I2L - LCDR3	Искусственная	Aa	VLYYSNRWV
67.	I2L - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSS
68.	I2L - VL	Искусственная	Aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT

				KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
69.	I2M2 - HCDR1	Искусственная	Aa	KYAIN
70.	I2M2 - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYADAVKD
71.	I2M2 - HCDR3	Искусственная	Aa	NANFGTSYISYFAY
72.	I2M2 - LCDR1	Искусственная	Aa	GSSTGAVTSGNYPN
73.	I2M2 - LCDR2	Искусственная	Aa	GTKFLAP
74.	I2M2 - LCDR3	Искусственная	Aa	VLWYSNRWV
75.	I2M2 - VH	Искусственная	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYWGQGTLVTVSS
76.	I2M2 - VL	Искусственная	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
77.	MS 01-G11 CC - HCDR1	Искусственная	aa	DYYMT
78.	MS 01-G11 CC - HCDR2	Искусственная	aa	YISSSGSTIYYAEAVKG
79.	MS 01-G11 CC - HCDR3	Искусственная	aa	DRNSHFDY
80.	MS 01-G11 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQGIRTWLA
81.	MS 01-G11 CC -	Искусствен	aa	GASGLQS

	LCDR2	ная		
82.	MS 01-G11 CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQAESFPRT
83.	MS 01-G11 CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWIRQAPGKCLEWLSYISSSGSTIYYAEAVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTLVTVSS
84.	MS 01-G11 CC - VL	Искусственная	Aa	DIMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAESFPRTFGCGTKVEIK
85.	MS 01-G11 CC EI - VL	Искусственная	Aa	EIMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAESFPRTFGCGTKVEIK
86.	MS 15-B12 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSSYFWG
87.	MS 15-B12 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	NIYYSGSSNYNPSLKS
88.	MS 15-B12 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	LPRGDRDAFDI
89.	MS 15-B12 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGISNYLA
90.	MS 15-B12 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASTLQS
91.	MS 15-B12 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
92.	MS 15-B12 CC - VH	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVSS
93.	MS 15-B12 CC -	Искусственная	aa	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ

	VL	ная		GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
94.	MS 15-B12 CC EI - VL	Искусственная	aa	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
95.	MS 25-E3 CC - HCDR1	Искусственная	aa	SSSYFWV
96.	MS 25-E3 CC - HCDR2	Искусственная	aa	SIYYSGSTYYNPSLKS
97.	MS 25-E3 CC - HCDR3	Искусственная	aa	LPRGDRMTFDI
98.	MS 25-E3 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQSVSSSYLA
99.	MS 25-E3 CC - LCDR2	Искусственная	aa	GASSRAT
100.	MS 25-E3 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPFT
101.	MS 25-E3 CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWVWIRQPPGKCLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYYCARLPRGDR MTFDIWGQGTMVTVSS
102.	MS 25-E3 CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPFTFGCGTKLEIK
103.	MS 36-C5 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
104.	MS 36-C5 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGEQWYYAPSVKG
105.	MS 36-C5 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VRNYYGSGSLDY

106.	MS 36-C5 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSFSSAYLA
107.	MS 36-C5 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
108.	MS 36-C5 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSLT
109.	MS 36-C5 CC - VH	Искусственная	aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGEQWYYAPSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVRNYY GSGSLDYWGQGTLVTVSS
110.	MS 36-C5 CC - VL	Искусственная	aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS FSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASI RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSLTFGCGTKVEIK
111.	MS 36-G7 CC - HCDR1	Искусственная	aa	SYAMS
112.	MS 36-G7 CC - HCDR2	Искусственная	aa	AISGSGEGDYYANSVKG
113.	MS 36-G7 CC - HCDR3	Искусственная	aa	VRNYYGSGSLDY
114.	MS 36-G7 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQSVSSTYLA
115.	MS 36-G7 CC - LCDR2	Искусственная	aa	GASIRAT
116.	MS 36-G7 CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQYGSSLT
117.	MS 36-G7 CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGMCLEWVSAIS GSGEGDYYANSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVRNYY GSGSLDYWGQGTLVTVSS
118.	MS 36-G7 CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASI

				RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSLTFGCGTKVEIK
119.	MS 37-E5 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
120.	MS 37-E5 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGGSTYYAIDVKG
121.	MS 37-E5 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGYYPGSGYPLYYYFGMDV
122.	MS 37-E5 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
123.	MS 37-E5 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
124.	MS 37-E5 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPIFT
125.	MS 37-E5 CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGSTYYAIDVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYYPG SGYPLYYYFGMDVWGQGTTVTVSS
126.	MS 37-E5 CC - VL	Искусственная	aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPIFTFGCGTKVEIK
127.	MS 46-A3 CC - HCDR1	Искусственная	aa	SYGMG
128.	MS 46-A3 CC - HCDR2	Искусственная	aa	VISYHGSNKYYADAVKG
129.	MS 46-A3 CC - HCDR3	Искусственная	aa	EGAHFGSGSYYPLYYYYAMDV
130.	MS 46-A3 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQSVSSSYLA
131.	MS 46-A3 CC - LCDR2	Искусственная	aa	GASIRAT
132.	MS 46-A3 CC -	Искусствен	aa	QQTGSSPIFT

	LCDR3	ная		
133.	MS 46-A3 CC - VH	Искусственная	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMGWVRQAPGKCLEWVAVISYHGSNKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAHFGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVTVSS
134.	MS 46-A3 CC - VL	Искусственная	Aa	EIVTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTGSSPIFTFGCGTKVEIK
135.	MS R195L CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
136.	MS R195L CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGEFSYYAAAVKG
137.	MS R195L CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VRNYYGSGSLDY
138.	MS R195L CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSTYLA
139.	MS R195L CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
140.	MS R195L CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYQSSLT
141.	MS R195L CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGEFSYYAAAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVRNYYGSGSLDYWGQGTLVTVSS
142.	MS R195L CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSSLTFGCGTKVEIK
143.	MS R4L CC - HCDR1	Искусственная	aa	GYYIH

144.	MS R4L CC - HCDR2	Искусственная	aa	WINPNSGGTNYAQKFQG
145.	MS R4L CC - HCDR3	Искусственная	aa	VEAVAGREYYYFSGMDV
146.	MS R4L CC - LCDR1	Искусственная	aa	SGEKLGDKYVY
147.	MS R4L CC - LCDR2	Искусственная	aa	QSTKRPS
148.	MS R4L CC - LCDR3	Искусственная	aa	QAYHASTAV
149.	MS R4L CC - VH	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARVEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTVTVSS
150.	MS R4L CC - VL	Искусственная	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVYWYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAYHASTAVFGCGTKLTVL
151.	MS H2 - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMG
152.	MS H2 - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYADSVKG
153.	MS H2 - HCDR3	Искусственная	Aa	EGAHFGSGSYYPLYYYYAMDV
154.	MS H2 - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
155.	MS H2 - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
156.	MS H2 - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPIFT
157.	MS H2 - VH	Искусствен	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASG

		ная		FTFSSYGMGWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAH FGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVT VSS
158.	MS H2 - VL	Искусственная	Aa	ELTLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASI RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVEIK
159.	CH3 005-D5 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYPIN
160.	CH3 005-D5 CC - HCDR2	Искусственная	aa	VIWTGGGTNYASSVKG
161.	CH3 005-D5 CC - HCDR3	Искусственная	aa	SRGVYDFKGRGAMDY
162.	CH3 005-D5 CC - LCDR1	Искусственная	aa	KSSQSLLYSSNQKNYFA
163.	CH3 005-D5 CC - LCDR2	Искусственная	aa	WASTRES
164.	CH3 005-D5 CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQYYSYPYT
165.	CH3 005-D5 CC - VH	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FSFSSYPINWVRQAPGKCLEWVGVIW TGGGTNYASSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FKGRGAMDYWGQGTLVTVSS
166.	CH3 005-D5 CC - VL	Искусственная	aa	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SLLYSSNQKNYFAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGC GTKLEIK
167.	CH3 005-D5 CC EI - VL	Искусственная	aa	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SLLYSSNQKNYFAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT

				ISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGC GTKLEIK
168.	CH3 03-C8 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYWMH
169.	CH3 03-C8 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISGSKSYTIYNQKVKG
170.	CH3 03-C8 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	SGPGYFDV
171.	CH3 03-C8 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASENIYSYLA
172.	CH3 03-C8 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	NAKTLAE
173.	CH3 03-C8 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QHLNMTPYT
174.	CH3 03-C8 CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG YTFSSYWMHWVRQAPGKCLEWMGV ISGSKSYTIYNQKVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRAGDTAVYYCARSGPG YFDVWGQGTMVTVSS
175.	CH3 03-C8 CC - VL	Искусственная	Aa	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASE NIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPE DFGTYYCQHLNMTPYTFGCGTKLEIK
176.	CH3 03-C8 CC EI - VL	Искусственная	Aa	EIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASEN IYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTL AEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPED FGTYYCQHLNMTPYTFGCGTKLEIK
177.	CH3 08-A11 CC - HCDR1	Искусственная	aa	SYWMH
178.	CH3 08-A11 CC - HCDR2	Искусственная	aa	KIDPSDDYTNYNQKVKG
179.	CH3 08-A11 CC - HCDR3	Искусственная	aa	WDYNYFDV
180.	CH3 08-A11 CC	Искусствен	aa	RASSSVSYMH

	- LCDR1	ная		
181.	CH3 08-A11 CC - LCDR2	Искусственная	aa	GTSNLVS
182.	CH3 08-A11 CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQWSSYPLT
183.	CH3 08-A11 CC - VH	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQTPGKCLEWVSKIDPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYNYFDVWGQGTTVTVSS
184.	CH3 08-A11 CC - VL	Искусственная	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLTCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLVSGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIK
185.	CH3 14-D1 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYWMH
186.	CH3 14-D1 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIYTSGSYTIYNQKFQG
187.	CH3 14-D1 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	SGPGYFDV
188.	CH3 14-D1 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASGNIHNYLA
189.	CH3 14-D1 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	NAKTLAE
190.	CH3 14-D1 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QHFAWTPYT
191.	CH3 14-D1 CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLEWMGVIYTSGSYTIYNQKFQGRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPGYFDVWGQGTMVTVSS
192.	CH3 14-D1 CC - VL	Искусственная	Aa	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLKISSLQP

				EDFATYYCQHFAWTPYTFGCGTKLEI K
193.	CH3 14-D1 CC EI - VL	Искусственная	Aa	EIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAK TLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLKISSLQP EDFATYYCQHFAWTPYTFGCGTKLEI K
194.	CH3 15-E11 CC - HCDR1	Искусственная	aa	NYWMN
195.	CH3 15-E11 CC - HCDR2	Искусственная	aa	NIAYGVKGTNYNQKFQG
196.	CH3 15-E11 CC - HCDR3	Искусственная	aa	RYFYVMDY
197.	CH3 15-E11 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQDISNYLN
198.	CH3 15-E11 CC - LCDR2	Искусственная	aa	YTSRLHS
199.	CH3 15-E11 CC - LCDR3	Искусственная	aa	VQYAQFPLT
200.	CH3 15-E11 CC - VH	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSS
201.	CH3 15-E11 CC - VL	Искусственная	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
202.	CH3 15-E11 CC EI - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
203.	CH3 22-A12 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSWMN

204.	CH3 22-A12 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RIYTGTGETKYSGKFQG
205.	CH3 22-A12 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	QRDYGALYAMDY
206.	CH3 22-A12 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASDDIYSYLA
207.	CH3 22-A12 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	NAKTLAE
208.	CH3 22-A12 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QNHDRTPFT
209.	CH3 22-A12 CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSSWMNWVRQAPGQCLEWMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCARQRDYGALYAMDYWGQGTLVTVSS
210.	CH3 22-A12 CC - VL	Искусственная	Aa	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNHDRTPFTFGCGTKVDIK
211.	CH3 22-A12 CC EI - VL	Искусственная	aa	EIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNHDRTPFTFGCGTKVDIK
212.	CH3 24-D7 CC - HCDR1	Искусственная	aa	NYWMN
213.	CH3 24-D7 CC - HCDR2	Искусственная	aa	NIHSKAHGTNYNQKFQG
214.	CH3 24-D7 CC - HCDR3	Искусственная	aa	RYFYVMDY
215.	CH3 24-D7 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQDISNYLN
216.	CH3 24-D7 CC -	Искусственн	aa	YTSRLHS

	LCDR2	ная		
217.	CH3 24-D7 CC - LCDR3	Искусственная	aa	VQYAQFPLT
218.	CH3 24-D7 CC - VH	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWMGNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATRYFYVMDYWGQGTLVTVSS
219.	CH3 24-D7 CC - VL	Искусственная	Aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
220.	CH3 24-D7 CC EI - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIK
221.	CH3 26-E5 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYWMH
222.	CH3 26-E5 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIRTSTSYTIYNQKFKG
223.	CH3 26-E5 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	SGPGYFDV
224.	CH3 26-E5 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASENIYSYLA
225.	CH3 26-E5 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	NAKTLAE
226.	CH3 26-E5 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QHNYGTPYT
227.	CH3 26-E5 CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLEWMGVIRTSTSYTIYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPGYFDVWGQGTMVTVSS
228.	CH3 26-E5 CC -	Искусственн	aa	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASE

	VL	ная		NIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPE DFATYYCQHNYGTPYTFGCGTKLEIK
229.	CH3 26-E5 CC EI - VL	Искусственная	aa	EIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASEN IYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTL AEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPED FATYYCQHNYGTPYTFGCGTKLEIK
230.	CH3 R164L CC - HCDR1	Искусственная	aa	SYWMY
231.	CH3 R164L CC - HCDR2	Искусственная	aa	KIDPSDDYTNYNQKVKG
232.	CH3 R164L CC - HCDR3	Искусственная	aa	WDYTHFDV
233.	CH3 R164L CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASSSVSYMH
234.	CH3 R164L CC - LCDR2	Искусственная	aa	GTSNLAS
235.	CH3 R164L CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQWSSYPLT
236.	CH3 R164L CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSVRLSCAASG FTFSSYWMYWVRQAPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDNSKN TLYLQMNSLRAEDSAVYYCARWDYT HFDVWGQGTTVTVSS
237.	CH3 R164L CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASS SVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYGTSN LASGVPVRFSGSGSGTEFTLTISRLQSE DVAVYYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIK
238.	CH3 R170R CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYWMH
239.	CH3 R170R CC - HCDR2	Искусственная	Aa	KIDPSDDYTNYNQKVKG
240.	CH3 R170R CC - HCDR3	Искусственная	Aa	WDYSHFDV

241.	CH3 R170R CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASSSVSYMH
242.	CH3 R170R CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GTSNLVS
243.	CH3 R170R CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQWSSYPLT
244.	CH3 R170R CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYWMHWVRQTPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDKSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYS HFDVWGQGTTVTVSS
245.	CH3 R170R CC - VL	Искусственная	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLTCRASS SVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYGTSN LVSGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIK
246.	CH3 005-D5 CCx I2Ccc(44/100)x (G4)x scFc x (G4) x MS 01-G11 CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FSFSSYPINWVRQAPGKCLEWVGVIW TGGGTNYASSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FKGRGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSLLYSSNQKNYFAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSYPYTFGCGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGDKT

				HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQLVESG GGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM TWIRQAPGKCLEWLSYISSSGSTIYYA EAVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLR AEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIMTQS PSSVSASVGDRVTITCRASQGIRTWLA WYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQAESFPRTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV

				QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGCGTKLTVL
247.	CH3 08-A11 CC x I2Ccc(44/100)x (G4S)3x scFcx (G4S)3x MS R4L CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательно сть	Искусствен ная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYWMHWVRQTPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDKSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDY NYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATL TCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLI YGTSNLVSGVPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQWSSYPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV

				DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR VEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVY WYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPE RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
248.	CH3 08-A11 CCx 6H10.09x (G4S)3x scFcx (G4S)3x MS R4L CCx 6H10.09 - полная последовательность	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYWMHWVRQTPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDKSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDY NYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATL TCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLI YGTSNLVSGVPARFSGSGSGTEFTLTI

				SSLQSEDFAVYYCQQWSSYPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR

				VEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVY WYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPE RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWV ARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISR DDSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCV RAGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWI QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LYYSNRWVFGSGTKLTVL
249.	CH3 08-A11 CCx I2Ccc(44/100)x (G4)x scFc x (G4) x MS R4L CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYWMHWVRQTPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDKSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDY NYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATL TCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLI YGTSNLVSGVPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQWSSYPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT

				KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQC LEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY CARVEAVAGREYYYFSGMDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYEL TQPPSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKY VYWYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGV PERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYYCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE

				PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
250.	CH3 15-E11 CC x I2L x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x MS 15-B12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGQGGGGQGGGGQ CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

				TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYS GSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAF DIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVL
251.	CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV

				PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD

				RDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWV RQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNL KTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSG TKLTVL
252.	CH3 15-E11 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG

				SGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQP PGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSK YNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNF GSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG

				TVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLE GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYY SNRWVFGSGTKLTVL
253.	CH3 15-E11 CC x I2L x G4S3 x scFc x G4S3 x MS 15-B12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

				LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLE WIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLP RGDRDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGK VPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVL
254.	CH3 15-E11 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV

				PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQP PGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY

				YCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVREAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFG TSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGSGTKLTVL
255.	CH3 15-E11 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x MS 15-B12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV

				FGSGTKLTVLGGGGQGGGGQGGGGQ CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYS GSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAF DIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQG TLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTV

				VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLT VL
256.	CH3 15-E11 CC x I2M2 x G4S3 x scFc x G4S3 x MS 15-B12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GSGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT

				HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLE WIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLP RGDRDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGK VPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GSGTKLTVL
257.	CH3 15-E11 CC x I2M2 x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2M2 _GQ - полная	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD

	последовательность			RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKN

				QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR EAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYFAY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG SGTKLTVL
258.	CH3 15-E11 CCx I2C 44/100cc x scFc x MS 15-B12 CC x I2C 44/100cc0 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA

				ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW
				VFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG
				SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
				PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
				VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
				KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG
				SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
				SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
				PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
				VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
				KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG
				SGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPS
				ETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQP
				PGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRV
				TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY
				YCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVS
				SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSS
				LSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY
				QQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS
				GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
				SYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL
				VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN
				KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK
				YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT
				AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG

				NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVL
259.	CH3 24-D7 CC x I2L x G4S3 x scFc x G4S3 x MS 15-B12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG

				GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLE WIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLP RGDRDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGK VPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVL
260.	CH3 24-D7 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS15-B12 CC x I2L _GQ - полная	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG

	последовательность			GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG

				NIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWV RQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNL KTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSG TKLTVL
261.	CH3 24-D7 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x MS 15-B12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRG

				LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQP PGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVREAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFG

				TSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGSGTKLTVL
262.	CH3 24-D7 CC x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2M2_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG

				GGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR EAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYFAY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG SGTKLTVL
263.	CH3 24-D7 CC x I2L x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x MS 15-B12 CC x I2L - полная	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD

	последовательность			RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGQGGGGQGGGGQ CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYS

				GSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAF DIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVL
264.	CH3 24-D7 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL

				IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQP PGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY QQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSK YNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNF

				GSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLE GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYY SNRWVFGSGTKLTVL
265.	CH3 24-D7 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x MS 15-B12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGQGGGGQGGGGQ CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG

				GGQGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYS GSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAF DIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQG TLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLT VL
266.	CH3 24-D7 CC x I2M2 x G4S3 x scFc x G4S3 x MS 15-B12 CC x I2M2 - полная	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG

	последовательность			GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLT

				CTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLE WIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLP RGDRDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGK VPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GSGTKLTVL
267.	CH3 24-D7 CCx 6H10.09x (G4S)3x scFcx (G4S)3x MS R4L CCx 6H10.09 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG

				SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLE WMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTM TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARVEAVAGREYYYFSGMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELT QPPSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYV YWYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVP ERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEW

				VARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTIS RDDSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYC VRAGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WIQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLEGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLYYSNRWVFGSGTKLTVL
268.	CH3 R164L CC x I2Ccc(44/100)x (G4S)3x scFcx (G4S)3x MS R4L CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSVRLSCAASG FTFSSYWMYWVRQAPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDNSKN TLYLQMNSLRAEDSAVYYCARWDYT HFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTEFTLTIS RLQSEDVAVYYCQQWSSYPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

				KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR VEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVY WYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPE RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
269.	CH3 R164L CCx 6H10.09x (G4S)3x scFcx	Искусственная	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSVRLSCAASG FTFSSYWMYWVRQAPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDNSKN

	(G4S)3x MS R4L CCx 6H10.09 - полная последовательность			TLYLQMNSLRAEDSAVYYCARWDYT HFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTEFTLTIS RLQSEDVAVYYCQQWSSYPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN

				HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR VEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVY WYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPE RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWV ARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISR DDSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCV RAGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWI QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LYYSNRWVFGSGTKLTVL
270.	CH3 R164L CCx I2Ccc(44/100)x (G4)x scFc x (G4) x MS R4L CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSVRLSCAASG FTFSSYWMYWVRQAPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDNSKN TLYLQMNSLRAEDSAVYYCARWDYT HFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTEFTLTIS RLQSEDVAVYYCQQWSSYPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW

				GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQC LEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY CARVEAVAGREYYYFSGMDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYEL TQPPSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKY VYWYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGV PERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYYCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC

				AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
271.	CH3 R170R CC x I2C 44/100cc x scFc x MS R4L CC x I2C 44/100cc0 - полная последовательность	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYWMHWVRQTPGKCLEWVSKI DPSDDYTNYNQKVKGRFTISIDKSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYS HFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLT CRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLVSGVPARFSGSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQQWSSYPLTFGCGTK VEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE

				SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR VEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVY WYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPE RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAYHASTAVFGCGTKLTVLSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
272.	MS 01-G11 CCx 6H10.09x	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKCLEWLSYIS

	(G4S)3x scFcx (G4S)3x CH3 005-D5 CCx 6H10.09 - полная последовательность			SSGSTIYYAEAVKGRFTISRDNAKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGIRTWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQAESFPRTFGCGTKV EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGMEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTED TAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV TSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKL TVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

				LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFSFSSYPINWVRQAPGKCLEWVG VIWTGGGTNYASSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRG VYDFKGRGAMDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLA VSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYF AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQYYSYPYTFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVA RIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRD DSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVR AGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVL
273.	MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3 x scFc x (G4Q)3 x CH3 22- A12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE

				DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQLVQ SGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSS WMNWVRQAPGQCLEWMGRIYTGTG ETKYSGKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLTSEDTAVYYCARQRDYGALYA MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT CRASDDIYSYLAWYQQKPGKAPKLL VYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPEDFATYYCQNHDRTPFTFGCG

				TKVDIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQ QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
274.	MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3x scFc x (G4Q)3 x CH3 15-E11 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI

				SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNY WMNWVRQAPGQCLEWMGNIAYGV KGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSSTAY MELSRLRSDDTAVYYCATRYFYVMD YWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYY TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVL

275.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x CH3 26-E5 CC x I2L_GQ - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG QGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

				WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTS YWMHWVRQAPGQCLEWMGVIRTST SYTIYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARSGPGYFDVW GQGTMVTVSSGGGGQGGGGQGGGG QDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS ENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAK TLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYCQHNYGTPYTFGCGTKLEI KSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GMEWVARIRSKYNNYATYYADAVK DRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTEDT AVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQG TLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTV VTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKLT VL
276.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2L_GQ - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA

				VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG QGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGEVQLLE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYP INWVRQAPGKCLEWVGVIWTGGGTN YASSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAKSRGVYDFKGRGA MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSLLYSSNQKNYFAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYS

				YPYTFGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AMNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLY LQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSS YISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGT VTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYS NRWVFGSGTKLTVL
277.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc xG4 x CH3 15-E11 CC x I2L _GQ - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG QGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN YWMNWVRQAPGQCLEWMGNIAYG VKGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSSTA YMELSRLRSDDTAVYYCATRYFYVM DYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVL
278.	MS 15-B12 CC x	Искусствен	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG

	I2L x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 26-E5 CC x I2L - полная последовательность	ная		GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

				NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WMGVIRTSTSYTIYNQKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR SGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDR VTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAP KLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCQHNYGTPYTF GCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMN NLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGS STGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVL
279.	MS 15-B12 CC x I2Lx G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 24-D7 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA

				VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS

				GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVL
280.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x CH3 15-E11 CC xI2M2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL

				NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTNYWMNWVRQAPGQ CLEWMGNIAYGVKGTNYNQKFQGR VTMTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAV YYCATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQ KPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQY AQFPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVREAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFG TSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGSGTKLTVL

281.	MS 15-B12 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x CH3 22-A12 CC x I2M2_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL

				TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQL VQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFT SSWMNWVRQAPGQCLEWMGRIYTG TGETKYSGKFQGRVTITRDTSASTAY MELSSLTSEDTAVYYCARQRDYGAL YAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIQLTQSPSFLSASVGDRV TITCRASDDIYSYLAWYQQKPGKAPK LLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCQNHDRTPFTFG CGTKVDIKSGGGGQEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV REAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYFA YWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GSGTKLTVL
282.	MS 15-B12 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q3) x CH3 15-E11 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP

				GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT NYWMNWVRQAPGQCLEWMGNIAY GVKGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSST AYMELSRLRSDDTAVYYCATRYFYV MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLI

				YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
283.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scFc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2M2_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ

				YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSS YPINWVRQAPGKCLEWVGVIWTGGG TNYASSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFKGR GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPDSLAVSLGERA TINCKSSQSLLYSSNQKNYFAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYY SYPYTFGCGTKLEIKSGGGGQEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAINWVREAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFGT SYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW

				YSNRWVFGSGTKLTVL
284.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scFc x G4 x CH3 22-A12 CC x I2M2_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

				PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQ LVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTF TSSWMNWVRQAPGQCLEWMGRIYT GTGETKYSGKFQGRVTITRDTSASTA YMELSSLTSEDTAVYYCARQRDYGA LYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQDIQLTQSPSFLSASVGDR VTITCRASDDIYSYLAWYQQKPGKAP KLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQNHDRTPFT FGCGTKVDIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VREAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
285.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scFc x G4 x CH3 26-E5 CC x I2M2_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP

				GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYWMHWVRQAPGQCLEWMGVIRT STSYTIYNQKFKGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARSGPGYFD VWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYN AKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL

				QPEDFATYYCQHNYGTPYTFGCGTKL EIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAINWVREAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQGT LVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLT VL
286.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 15-E11 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV

				SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYIS YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW

				VFGSGTKLTVL
287.	MS 15-B12 CC x I2Ccc(44/100)x (G4S)3x scFcx (G4S)3x CH3 14-D1 CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP

				APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WMGVIYTSGSYTIYNQKFQGRVTMT RDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RSGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVG DRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGK APKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT EFTLKISSLQPEDFATYYCQHFAWTPY TFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVL
288.	MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3 x scfc x (G4Q)3 x CH3 005-D5 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG

				GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPI NWVRQAPGKCLEWVGVIWTGGGTN YASSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAKSRGVYDFKGRGA MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPDSLAVSLGERATI

				NCKSSQSLLYSSNQKNYFAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYS YPYTFGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AMNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLY LQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSS YISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGQGG GGQGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGT VTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYS NRWVFGSGTKLTVL
289.	MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3 x scfc x (G4Q)3 x CH3 26-E5 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

				TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSY WMHWVRQAPGQCLEWMGVIRTSTS YTIYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARSGPGYFDVWG QGTMVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQ DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASE NIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPE DFATYYCQHNYGTPYTFGCGTKLEIK SGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG MEWVARIRSKYNNYATYYADAVKD RFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTEDTA VYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQGT LVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTVV TQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTS GNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKFLA

				PGTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKLTV L
290.	MS 15-B12 CC x I2L x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q3) x CH3 24-D7 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

				KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNY WMNWVRQAPGQCLEWMGNIHSKAH GTNYNQKFQGRVTMTVDTSSSTAYM ELSRLRSDDTAVYYCATRYFYVMDY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYT SRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVE IKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GMEWVARIRSKYNNYATYYADAVK DRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTEDT AVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQG TLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTV VTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKLT VL
291.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 15-E11 CCx I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

				SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCL EWMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVT MTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYY CATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG

				GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVL
292.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 22-A12 CC x I2L_GQ - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLFP

				PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG QGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQLV QSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTS SWMNWVRQAPGQCLEWMGRIYTGT GETKYSGKFQGRVTITRDTSASTAYM ELSSLTSEDTAVYYCARQRDYGALYA MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT CRASDDIYSYLAWYQQKPGKAPKLL VYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPEDFATYYCQNHDRTPFTFGCG TKVDIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQ QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT

				KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
293.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 24-D7 CC x I2L_GQ - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEEP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG QGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR

				CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN YWMNWVRQAPGQCLEWMGNIHSKA HGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSSTAY MELSRLRSDDTAVYYCATRYFYVMD YWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGG GGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYY TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVL
294.	MS 15-B12 CC x I2L x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 005-D5 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT

				KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFSFSSYPINWVRQAPGKCLEWVG VIWTGGGTNYASSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRG VYDFKGRGAMDYWGQGTLVTVSSG

				GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLA VSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYF AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQYYSYPYTFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVA RIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRD DSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVR AGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVL
295.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scFc xG4 x CH3 24-D7 CC x I2M2 _GQ - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF

				PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TNYWMNWVRQAPGQCLEWMGNIHS KAHGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSST AYMELSRLRSDDTAVYYCATRYFYV MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLI YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT

				KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
296.	MS 15-B12 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x CH3 005-D5 CC x I2M2_GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK

				TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSY PINWVRQAPGKCLEWVGVIWTGGGT NYASSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFKGRG AMDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQDIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCKSSQSLLYSSNQKNYFAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYS YPYTFGCGTKLEIKSGGGGQEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVREAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGSGTKLTVL
297.	MS 15-B12 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x CH3 26-E5 CCx I2M2_GQ - полная последовательно	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

	сть			SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWMHWVRQAPGQCLEWMGVIRTS TSYTIYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGPGYFDV

				WGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNA KTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHNYGTPYTFGCGTKLE IKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAINWVREAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRNANFGTSYISYFAYWGQGTL VTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
298.	MS 15-B12 CCx 6H10.09x (G4)x scFcx (G4)x CH3 14-D1 CCx 6H10.09 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP

				SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WMGVIYTSGSYTIYNQKFQGRVTMT RDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RSGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVG DRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGK APKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT EFTLKISSLQPEDFATYYCQHFAWTPY TFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYIS YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITC GSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRG

				LIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVF GSGTKLTVL
299.	MS 15-B12 CCx 6H10.09x (G4S)3x scFcx (G4S)3x CH3 14-D1 CCx 6H10.09 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

				GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WMGVIYTSGSYTIYNQKFQGRVTMT RDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RSGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVG DRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGK APKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT EFTLKISSLQPEDFATYYCQHFAWTPY TFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYIS YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITC GSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVF GSGTKLTVL
300.	MS 15-B12 CCx I2M2 x G4 x scFc x G4 x CH3 15-E11 CC x I2M2 _ GQ - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

				SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TNYWMNWVRQAPGQCLEWMGNIAY GVKGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSST AYMELSRLRSDDTAVYYCATRYFYV MDYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ

				GGGGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLI YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
301.	MS 15-B12 CC x I2L x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 15-E11 CC x I2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC

				PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI

				TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVL
302.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

				SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFSFSSYPINWVRQAPGKCLEWV GVIWTGGGTNYASSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSR GVYDFKGRGAMDYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSL AVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSYPYTFGCGTKLEIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGMEW VARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTIS RDDSKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYC VRAGNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WIQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLEGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLYYSNRWVFGSGTKLTVL
303.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 22-A12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

				SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQVQLVQSGAEVVKPGASVKVS CKASGYTFTSSWMNWVRQAPGQCLE WMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTITR DTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCAR QRDYGALYAMDYWGQGTLVTVSSG

				GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWYQQ KPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNH DRTPFTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSK YNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNF GSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLE GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYY SNRWVFGSGTKLTVL
304.	MS 15-B12 CC x I2L x G4 x scFc x G4 x CH3 24-D7 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP

				SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCL EWMGNIHSKAHGTNYNQKFQGRVT MTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYY CATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP

				RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVL
305.	MS 15-B12 CC x I2L x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 22-A12 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

				GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVVKPGASVKVSC KASGYTFTSSWMNWVRQAPGQCLE WMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTITR DTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCAR QRDYGALYAMDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWYQQ KPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNH DRTPFTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSK YNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNF GSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLE GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYY SNRWVFGSGTKLTVL
306.	MS 15-B12 CC x I2Lx G4 x scFc x G4 x CH3 26-E5 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

				SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WMGVIRTSTSYTIYNQKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR SGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSG

				GGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDR VTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAP KLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCQHNYGTPYTF GCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATY YADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMN NLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGS STGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVL
307.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x CH3 22-A12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG

				PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVVKPGASVK VSCKASGYTFTSSWMNWVRQAPGQC LEWMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTI TRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYC ARQRDYGALYAMDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSF LSASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWY QQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQ NHDRTPFTFGCGTKVDIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVREAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNA NFGTSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ

				KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
308.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x CH3 24-D7 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK

				PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTNYWMNWVRQAPGQ CLEWMGNIHSKAHGTNYNQKFQGRV TMTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVY YCATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQK PGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYA QFPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAINWVREAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFGT SYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTV TLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGSGTKLTVL
309.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x CH3 005-D5 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT

				KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSFSSYPINWVRQAPGKCLE WVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SRGVYDFKGRGAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPD

				SLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQK NYFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYSYPYTFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAINWVREAPGKGLEW VARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRNANFGTSYISYFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
310.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4 x scfc x G4 x CH3 26-E5 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

				DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ CLEWMGVIRTSTSYTIYNQKFKGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARSGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASV GDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPG KAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPEDFATYYCQHNYGTP YTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYIS YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA

				ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
311.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 22-A12 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS

				VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVVKPGASVKVSC KASGYTFTSSWMNWVRQAPGQCLE WMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTITR DTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCAR QRDYGALYAMDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWYQQ KPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNH DRTPFTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAINWVREAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRNANFG TSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGSGTKLTVL
312.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 005-D5 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT

				KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFSFSSYPINWVRQAPGKCLEWVG VIWTGGGTNYASSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRG VYDFKGRGAMDYWGQGTLVTVSSG

				GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLA VSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYF AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQYYSYPYTFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVREAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRN ANFGTSYISYFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGSGTKLTVL
313.	MS 15-B12 CC x I2M2 x G4S3 x scFc x G4S3 x CH3 26-E5 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT

				CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WMGVIRTSTSYTIYNQKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR SGPGYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDR VTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAP KLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCQHNYGTPYTF GCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV REAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRNANFGTSYISYFA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS

				TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG SGTKLTVL
314.	MS 15-B12 CC x I2M2 xG4S3 x scFc x G4S3 - CH3 24-D7CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

				RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIHSKAHGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYIS YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
315.	MS 15-B12 CCx I2C 44/100cc x scFc x CH3 15-E11 CC x I2C4/100cc0 - полная последовательно	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI

	сть			YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM

				TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVL
316.	MS 25-E3 CCx 6H10.09x (G4)x scFcx (G4)x CH3 22-A12 CCx 6H10.09 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWVWIRQPPGKCLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYYCARLPRGDR MTFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGCG TKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG

				VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGQVQLVQSGAEVVKPGASVK VSCKASGYTFTSSWMNWVRQAPGQC LEWMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTI TRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYC ARQRDYGALYAMDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSF LSASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWY QQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQ NHDRTPFTFGCGTKVDIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGN FGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGG

				SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL EGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLY YSNRWVFGSGTKLTVL
317.	MS 25-E3 CCx 6H10.09x (G4S)3x scFcx (G4S)3x CH3 22-A12 CCx 6H10.09 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWVWIRQPPGKCLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLNSVTAADTAVYYCARLPRGDR MTFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGCG TKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC

				PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVVKPGASVKVSC KASGYTFTSSWMNWVRQAPGQCLE WMGRIYTGTGETKYSGKFQGRVTITR DTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCAR QRDYGALYAMDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASDDIYSYLAWYQQ KPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNH DRTPFTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSK YNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNF GSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLE GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYY SNRWVFGSGTKLTVL
318.	MS 46-A3 CC x I2Ccc(44/100)x (G4S)3x scFcx (G4S)3x CH3 005-D5 CCx I2Ccc(44/100) -	Искусственная	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMGWVRQAPGKCLEWVAVI SYHGSNKYYADAVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAH FGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVTQSPG

	полная последовательность			TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QTGSSPIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINWV

				RQAPGKCLEWVGVIWTGGGTNYASS VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAE DTAVYYCAKSRGVYDFKGRGAMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSLLYSSNQKNYFAWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTF GCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVL
319.	MS R4L CC x I2C 44/100cc x scFc x CH3 R170R CC x I2C4/100cc0 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARVE AVAGREYYYFSGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPS VSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVYWY QQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPERFS GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ AYHASTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG

				GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMH WVRQTPGKCLEWVSKIDPSDDYTNY NQKVKGRFTISIDKSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWDYSHFDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVM TQSPATLSVSPGERATLTCRASSSVSY MHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLVSG VPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV

				ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
320.	MS R4L CC x I2Ccc(44/100)x (G4S)3x scFcx (G4S)3x CH3 08-A11 CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARVE AVAGREYYYFSGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPS VSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVYWY QQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPERFS GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ AYHASTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT

				TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMH WVRQTPGKCLEWVSKIDPSDDYTNY NQKVKGRFTISIDKSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWDYNYFDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVM TQSPATLSVSPGERATLTCRASSSVSY MHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLVSG VPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
321.	MS R4L CC x I2Ccc(44/100)x (G4S)3x scFcx	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT

	(G4S)3x CH3 R164L CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность			SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARVE AVAGREYYYFSGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPS VSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVYWY QQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPERFS GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ AYHASTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

				VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGG LVQPGGSVRLSCAASGFTFSSYWMY WVRQAPGKCLEWVSKIDPSDDYTNY NQKVKGRFTISIDNSKNTLYLQMNSL RAEDSAVYYCARWDYTHFDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVM TQSPATLSVSPGERATLSCRASSSVSY MHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLASG VPVRFSGSGSGTEFTLTISRLQSEDVA VYYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEW VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
322.	MS R4L CCx I2Ccc(44/100)x (G4)x scFc x (G4) x CH3 08-A11 CCx I2Ccc(44/100) - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARVE AVAGREYYYFSGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPS VSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVYWY QQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPERFS GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ AYHASTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF

				GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWM HWVRQTPGKCLEWVSKIDPSDDYTN YNQKVKGRFTISIDKSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWDYNYFDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIV MTQSPATLSVSPGERATLTCRASSSVS YMHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLVS GVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQWSSYPLTFGCGTKVEIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA

				ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEW VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYP NWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
323.	MS15-B12 CC x I2M2 x (G4Q)3x scFcmod x (G4Q)3 x CH3 24-D7 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGQGGGGQGGGGQCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEEPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

				ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGQGGGGQGGGGQQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT NYWMNWVRQAPGQCLEWMGNIHSK AHGTNYNQKFQGRVTMTVDTSSSTA YMELSRLRSDDTAVYYCATRYFYVM DYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQG GGGQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCGTK VEIKSGGGGQEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQG TLVTVSSGGGGQGGGGQGGGGQQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLT VL
324.	heFc(A) x(G4)x MS 15-B12 CCx	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

	6H10.09			KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGS FFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQDSLSLSPGKGGGGQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYS GSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAF DIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKV EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGMEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTED TAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV TSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKL TVL
325.	CH3 15-E11 CC 6H10.09 x (G4)x heFc(B)	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD

				FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
326.	heFc(B) x (G4)x CH3 15-E11 CCx 6H10.09	Искусственная	Aa	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTNYWMNWVRQAPGQCLEWMGNI AYGVKGTNYNQKFQGRVTMTVDTSS STAYMELSRLRSDDTAVYYCATRYFY VMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG

				SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLL IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDVATYYCVQYAQFPLTFGCG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGMEWVARIRSKYNNYATYYAD AVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKT EDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGT KLTVL
327.	MS 15-B12 CCx 6H10.09x (G4)x heFc(A)	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP

				SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDT TPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQDSLSLSP GK
328.	H MS 15-B12 x H 6H10.09 x (G4S)3 x heFc(A) x (G4S)3 x H CH3 15-E11 x H 6H10.09	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQDSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTNYWMNWVRQAPG QCLEWMGNIAYGVKGTNYNQKFQG RVTMTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTA VYYCATRYFYVMDYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLV

				ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTL YLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGS SYISYFAYWGQGTLVTVSS
329.	L MS 15-B12 x L 6H10.09 x (G4S)3 x heFc(B) x (G4S)3 x L CH3 15-E11 x L 6H10.09	Искусственная	Aa	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIKS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSG NYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLEGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLYYSNRWVFGSGTKLTVL GGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDI SNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV ATYYCVQYAQFPLTFGCGTKVEIKSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGN YPNWIQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLEGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLYYSNRWVFGSGTKLTVL
330.	Шарнирный участок подтипа	Искусственная	aa	DKTHTCPPCP

	IgG1			
331.	Шарнирный участок подтипа IgG2	Искусственная	aa	ERKCCVECPPCP
332.	Шарнирный участок подтипа IgG3	Искусственная	aa	ELKTPLDTTHTCPRCP
333.	Шарнирный участок подтипа IgG3	Искусственная	aa	ELKTPLGDTTHTCPRCP
334.	EpCAM 5-10 LH - HCDR1	Искусственная	aa	NYWLG
335.	EpCAM 5-10 LH - HCDR2	Искусственная	aa	DIFPGSGNIHYNEKFKG
336.	EpCAM 5-10 LH - HCDR3	Искусственная	aa	LRNWDEPMDY
337.	EpCAM 5-10 LH - LCDR1	Искусственная	aa	KSSQSLLNSGNQKNYLT
338.	EpCAM 5-10 LH - LCDR2	Искусственная	Aa	WASTRES
339.	EpCAM 5-10 LH - LCDR3	Искусственная	Aa	QNDYSYPLT
340.	EpCAM 5-10 LH - VH	Искусственная	Aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTTVTVSS
341.	EpCAM 5-10 LH - VL	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLEIK
342.	EPCAM 5-10 x scFc x H2 x	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK

	I2Ccc x I2Ccc - полная последовательность			LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGEVQLLESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMG WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAREGAHFGSGSYYPL YYYYAMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTD

				FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFT FGPGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
343.	EPCAM 5-10 x H2 x scFc x I2Ccc x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL LESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMGWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

				QMNSLRAEDTAVYYCAREGAHFGSG SYYPLYYYYAMDVWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSELTLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPIFTFGPGTKVEIKSGGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW

				VFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
344.	EPCAM 5-10 x H2 x I2Ccc x scFc x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL LESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMGWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREGAHFGSG SYYPLYYYYAMDVWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSELTLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPIFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN

				SYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGCGTKLTVLGGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVL

345.	EPCAM 5-10 x H2 x I2Ccc x I2Ccc x scFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL LESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMGWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREGAHFGSG SYYPLYYYYAMDVWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSELTLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPIFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT

				VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVLGG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
346.	EPCAM 5-10 x I2C x scFc x I2C x H2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN

				KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGG SGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST

				GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGSEVQLLESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFSSYGMGWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGAHFGSGSYYPLYYYY AMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPG TKVEIK
347.	EPCAM 5-10 x I2Ccc x H2 x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSEVQL LESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS

				YGMGWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREGAHFGSG SYYPLYYYYAMDVWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSELTLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPIFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGCGTKLTVL
348.	EPCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x H2 x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG

				TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGG SGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMGWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGAHFGSGSYYPLYYYY AMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ

				APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVL
349.	EPCAM 5-10 x I2Ccc x scFc x I2Ccc x H2 - полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGG SGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG

				FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCG TKLTVLGGGGSEVQLLESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMGWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGAHFGSGSYYPLYYYYAM DVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELTLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTK VEIK
350.	EPCAM 5-10 x	Искусствен	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS

	I2Cccx (G4S)10 x H2 x I2Ccc - полная последовательность	ная		QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMG WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAREGAHFGSGSYYPL YYYYAMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFT FGPGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY

				WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVL
351.	EPCAM 5-10 x I2Cccx G4Sx PD1xG4S x H2 x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSLDSP DRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTC SFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLA AFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDF HMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKA QIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPS PRPAGQFQGGGGSEVQLLESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMGWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

				DTAVYYCAREGAHFGSGSYYPLYYY YAMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGP GTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCG TKLTVL
352.	EpCAM_5-10_x(EAAAK)10_x I2Ccc_xG4_xscFc_xG4_xMSLN_H_x(EAAAK)10_x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGEAAAKEAA AKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEA AAKEAAAKEAAAKEAAAKEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT

				LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGEVQLLESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMG WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAREGAHFGSGSYYPL YYYYAMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFT FGPGTKVEIKSGEAAAKEAAAKEAAA KEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAA AKEAAAKEAAAKEVQLVESGGGLVQ

				PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCG TKLTVL
353.	EpCAM_5-10_x(G4S)3_xI2Ccc_xG4_xscFc_xG4_xMSLN_H_x(G4S)3_xI2Ccc- полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

				VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMGWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAH FGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSELTLTQSP GTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPIFTFGPGTKVEIKSGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVL

354.	EpCAM_5-10_xI2Ccc_xscFc_xMSLN_H2_xI2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVLDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV

				SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKEVQLLESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSSYGMGWVRQAPGKG LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREGAHFGSGSYYPLYYYYAMDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELTLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVEI KSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKC LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
355.	EpCAM_x(G4S)10_x I2Ccc_xscFc_x I2Ccc_x(G4S)10_x_MSLN_H2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG

				GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA

				VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSSYGMGWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG AHFGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSELTLT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPIFTFGPGTKVEIK
356.	CD20_99-E5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYWMH
357.	CD20_99-E5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YITPSTGYTEYNQKFKG
358.	CD20_99-E5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VHDYDRAMEY
359.	CD20_99-E5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	KASQDINKYIA
360.	CD20_99-E5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	YTSTLQP
361.	CD20_99-E5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	LQYASYPFT
362.	CD20_99-E5_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYWMHWVRQAPGQCLEWIG YITPSTGYTEYNQKFKGRVTMTRDKS TSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARVHD YDRAMEYWGQGTTVTVSS
363.	CD20_99-E5_CC - VL	Искусственная	Aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DINKYIAWYQQKPGKGPKLLIYYTST

				LQPGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCLQYASYPFTFGCGTRLEIK
364.	CD20_99-E5_CC EI - VL	Искусственная	aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DINKYIAWYQQKPGKGPKLLIYYTST LQPGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCLQYASYPFTFGCGTRLEIK
365.	CD22_28-B7N655S_CC - HCDR1	Искусственная	aa	SYGIS
366.	CD22_28-B7N655S_CC - HCDR2	Искусственная	aa	WISAYSGNAIYAQKLQG
367.	CD22_28-B7N655S_CC - HCDR3	Искусственная	aa	DPDYYGSGSYSDY
368.	CD22_28-B7N655S_CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQSVSSNLA
369.	CD22_28-B7N655S_CC - LCDR2	Искусственная	aa	GASSRAT
370.	CD22_28-B7N655S_CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQYHSWPLLT
371.	CD22_28-B7N655S_CC - VH	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYGISWVRQAPGQCLEWMGW ISAYSGNAIYAQKLQGRVTMTRDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPD YYGSGSYSDYWGQGTLVTVSS
372.	CD22_28-B7N655S_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYHSWPLLTFGCGTKVEI K

373.	CD22_28-B7N655SCC_x_I2C_x_(G4S)3_x_scFc_x_(G4S)3_x_CD20_99-E5_CC_x_I2C - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYGISWVRQAPGQCLEWMGW ISAYSGNAIYAQKLQGRVTMTRDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPD YYGSGSYSDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSWPLL TFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVR QAPGQCLEWIGYITPSTGYTEYNQKF KGRVTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARVHDYDRAMEYWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKY IAWYQQKPGKGPKLLIYYTSTLQPGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCLQYASYPFTFGCGTRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
374.	CD22_28-B7_N655S_CC_x_I2E_x_(G4Q)3_x_scFc_x_(G4Q)3x_CD20_99-E5_CC_x_I2E_Elmod - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYGISWVRQAPGQCLEWMGW ISAYSGNAIYAQKLQGRVTMTRDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPD YYGSGSYSDYWGQGTLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQEIVLTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSWP LLTFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA

				INWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGSGTKLTVLGGGGQGGGGQGG GGQCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEEPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGQGG GGQGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEEPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQGGGGQGG GGQQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WIGYITPSTGYTEYNQKFKGRVTMTR DKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCAR VHDYDRAMEYWGQGTTVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKP

				GKGPKLLIYYTSTLQPGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYASY PFTFGCGTRLEIKSGGGGQEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGSGTKLTVL
375.	CD22_28-B7_N655S_CC_x_I2E_x_G4__x_scFc_x_G4_x_CD20_99-E5_CC_x_I2E_GQ_EImod - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYGISWVRQAPGQCLEWMGW ISAYSGNAIYAQKLQGRVTMTRDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPD YYGSGSYSDYWGQGTLVTVSSGGGG QGGGGQGGGGQEIVLTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSWP LLTFGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNA

				KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGKGGGGQGGGGQGGGGQGGG GQGGGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQCLE WIGYITPSTGYTEYNQKFKGRVTMTR DKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCAR VHDYDRAMEYWGQGTTVTVSSGGG GQGGGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKP GKGPKLLIYYTSTLQPGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYASY PFTFGCGTRLEIKSGGGGQEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGG QGGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR

				WVFGSGTKLTVL
376.	CL1 9-G4 CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DYYMH
377.	CL1 9-G4 CC - HCDR2	Искусственная	Aa	WINPNSGGPNYAQKFQG
378.	CL1 9-G4 CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EKHAVAGIGFDY
379.	CL1 9-G4 CC - LCDR1	Искусственная	Aa	QASQDISNYLN
380.	CL1 9-G4 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASSLES
381.	CL1 9-G4 CC - LCDR3	Искусственная	aa	QQANSFPLT
382.	CL1 9-G4 CC - VH	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSS
383.	CL1 9-G4 CC - VL	Искусственная	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPLTFGCGTKVDIK
384.	CL1 9-G4 CC EI - VL	Искусственная	aa	EIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPLTFGCGTKVDIK
385.	FL 4-E9 CC - HCDR1	Искусственная	aa	NARMGVS
386.	FL 4-E9 CC - HCDR2	Искусственная	aa	HIFSNDEKSYSTSLKS
387.	FL 4-E9 CC - HCDR3	Искусственная	aa	VPEYSSGWYRFDY
388.	FL 4-E9 CC - LCDR1	Искусственная	aa	RASQSIRSYLN

389.	FL 4-E9 CC - LCDR2	Искусственная	Aa	ATSSLQG
390.	FL 4-E9 CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
391.	FL 4-E9 CC - VH	Искусственная	Aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGF SFRNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYFCARVPEYSS GWYRFDYWGQGTLVTVSS
392.	FL 4-E9 CC - VL	Искусственная	Aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQ SIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSL QGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
393.	FL 4-E9 CC EI - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQ SIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSL QGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
394.	CL1 9-G4 CC x4F10.03 scFc xFL 4-E9 CC x4F10.03 mut - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGKSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK

				AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR
				WVFGSGTKLTVLGGGGSGGGGSGGG
				GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
				KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
				EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
				KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG
				SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
				SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
				PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
				VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
				KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG
				SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT
				ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ
				PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR
				LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT
				YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV
				TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
				PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN
				WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS
				RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
				CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE
				VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
				TFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARI
				RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS
				KNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAG

				NFGKSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
395.	CL1 9-G4 CC x4G10.04x scFc xFL 4-E9 CC x4G10.04 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSKYAM NWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYAEAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAENIGKSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTMT CGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG

				SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFSKYAMNWVREAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYAEAVKDRFTISRDDSK NTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAEN IGKSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTMTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVL
396.	CL1 9-G4 CC x5B1.05 x scFc xFL 4-E9 CC x5B1.05 - полная последовательно	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG

	сть			SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSKYAM NWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNY ATYYAEAVKGRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT

				ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFSKYAMNWVRQAPGKGMEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKGRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
397.	CL1 9-G4 CC x5B1.09 x scFc xFL 4-E9 CC xH5B1.09 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSKYAM NWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKGRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGKSYI SYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL

				TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFSKYAMNWVRQAPGKGMEWVARI

				RSKYNNYATYYADAVKGRFTISRDDS KNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGKSYISYFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LYYSNRWVFGGGTKLTVL
398.	CL1 9-G4 CC x6H10.03x scFc xFL 4-E9 CC x 6H10.03 - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYAEAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGKSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARI RSKYNNYATYYAEAVKDRFTISRDDS KNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAG NFGKSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGSGTKLTVL
399.	CL1 9-G4 CC x6H10.09 x scFc xFL 4-E9 CC	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT

	x6H10.09 - полная последовательность			SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAG NFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQK KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLY YSNRWVFGSGTKLTVL
400.	CL1 9-G4 CC x I2C x scFc x I2C xFL 4-E9 CC - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY

				ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT

				KLTVLGGGGSQVTLKESGPTLVKPTE TLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQP PGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRL TISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATY FCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLNW YQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPFTFGCGTKVEIK
401.	CL1 9-G4 CC x I2C x(G4S)3xscFc x(G4S)3 xFL 4-E9 CC x I2C - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

				VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL
402.	CL1 9-G4 CC x	Искусствен	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

	I2Ccc x scFc xFL4-E9 CC x I2Ccc - полная последовательность	ная		GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP

				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGCGTKLTVL
403.	CL1 9-G4 CC x I2Ccc x scFc x I2Ccc xFL 4-E9 CC - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN

				YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG

				TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVLGGGGSQVTLKESGPTLVKPTE TLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQP PGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRL TISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATY FCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLNW YQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPFTFGCGTKVEIK
404.	CL1 9-G4 CC x FL 4-E9 CC xscFc x I2Ccc x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSQVTLKESG PTLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNM DPVDTATYFCARVPEYSSGWYRFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRAS QSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATS SLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK SGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY

				KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT

				KLTVL
405.	CL1 9-G4 CC x FL 4-E9 CCx I2Ccc x scFc x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSQVTLKESG PTLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNM DPVDTATYFCARVPEYSSGWYRFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRAS QSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATS SLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

				VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGCGTKLTVL
406.	CL1 9-G4 CC x FL 4-E9 CCx I2Ccc x I2Ccc xscFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSQVTLKESG PTLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMG

				VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNM DPVDTATYFCARVPEYSSGWYRFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRAS QSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATS SLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVLG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

				NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
407.	CL1 9-G4 CC x I2Ccc xG4 xscFc xG4 xFL 4-E9 CC x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

				GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQVTLKESGP TLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNM DPVDTATYFCARVPEYSSGWYRFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRAS QSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATS SLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE

				AEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
408.	CL1 9-G4 CC xscFc x FL 4-E9 CC x I2Ccc x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKGGGGDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS

				PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK CLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLT VL
409.	CL1_9-G4_CC_x(EAAAK)10_x I2Ccc_xscFc_xFL_4-E9_CC_x(EAAAK)10_x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGEAAAKEAAAKEA

				AAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKE AAAKEAAAKEAAAKEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV

				TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGEAAA KEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAA AKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGCGTKLTVL
410.	CL1_9-G4_CC_x(G4S)3_x I2Ccc_xscFc_xFL_4-E9_CC_x(G4S)3_x I2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA

				RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
				YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVLGGG
				GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
				PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
				VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
				KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG
				SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
				SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
				PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
				VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
				KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
				SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
				DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
				VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG
				QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGF
				SFRNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI
				FSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQV
				VLTMTNMDPVDTATYFCARVPEYSS
				GWYRFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG
				GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
				RVTISCRASQSIRSYLNWYQQKPGKA
				PKLLIYATSSLQGGVPSRFSGSGSGTD
				FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF
				GCGTKVEIKSGGGGSGGGGSGGGGSE
				VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
				TFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIR
				SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK
				NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG

				NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGCGTKLTVL
411.	CH3-G8A_6-B12x I2Cx scFc_(G4S)6 - полная последовательность	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FSFSSYPINWVRQAPGKGLEWVGVIW TGGGTNYASSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYD FDGRGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSLLYSSNQKNYFAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS

				GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
412.	CL1 9-G4 CC x I2C x scFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE

				MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
413.	CL1 9-G4 CC x PSMA 76-B10 x I2C x scFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSQVQLVESG GGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYM YWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTY YSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL KAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSA SYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSV QSEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG

				KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
414.	EGFRvIII_CC_x_I2C x scFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASG FTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGY DILTGNPRDFDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDTVMTQTPLSSHVT LGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWL

				QQRPGQPPRLLIYRISRRFSGVPDRFSG SGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQ STHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
415.	EpCAM 5-10 x I2C x scFc - полная	Искусственная	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT

	последовательность			LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN

				HYTQKSLSLSPGK
416.	FL 4-E9 CC x I2C x scFc - полная последовательность	Искусственная	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGF SFRNARMGVSWIRQPPGKCLEWLAHI FSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYFCARVPEYSS GWYRFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTISCRASQSIRSYLNWYQQKPGKA PKLLIYATSSLQGGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF GCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

				KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
417.	MS 5-F11 x I2C x scFc - полная последовательность	Искусственная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIY GASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQAKSFPRTFGQGTK VEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP

				SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
418.	MSLN H2 x I2C xscFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMGWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAH FGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSELTLTQSP GTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPIFTFGPGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

				VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
419.	PSMA 76-B10 x FL 4-E9 CC x I2C xscFc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIIS DGGYYTYYSDIIKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLR HGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQA PKSLIYSASYRYSDVPSRFSGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYPYT FGGGTKLEIKSGGGGSQVTLKESGPTL VKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGVS WIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTS LKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPV DTATYFCARVPEYSSGWYRFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSIRS YLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR

				DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
420.	CDR1 VH CD3 B2	Искусственная	Aa	GFTFNKYAIN
421.	CDR2 VH CD3 B2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYADQVK
422.	CDR3 VH CD3 B2	Искусственная	Aa	HANFGNSYISYWAY
423.	CDR1 VL CD3 B2	Искусственная	Aa	ASSTGAVTSGNYPN
424.	CDR2 VL CD3	Искусствен	Aa	GTKFLVP

	B2	ная		
425.	CDR3 VL CD3 B2	Искусственная	Aa	TLWYSNRWV
426.	связующий H VL CD3 B2 элемент	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
427.	CL1 9-G4 CC xI2Ccc xHSA xFL 4-E9 CC xI2Ccc	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL VLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTE

				FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKL CTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN ECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCT AFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYA PELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAC LLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECA DDRADLAKYICENQDSISSKLKECCE KPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLA ADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFL YEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLV RYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQL CVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKA TKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDK ETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGG SGGGGSGGGGSQVTLKESGPTLVKPT ETLTLTCTVSGFSFRNARMGVSWIRQ PPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YFCARVPEYSSGWYRFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTISCRASQSIRSYLN WYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG

				NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGCGTKLTVL
428.	CL1 9-G4 CC xI2Ccc xFL 4-E9 CC xI2Ccc	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGSQVTLKES GPTLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARM GVSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKS YSTSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTN MDPVDTATYFCARVPEYSSGWYRFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRA SQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAT SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEI

				KSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKC LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
429.	CL1 9-G4 CC xI2Ccc x(EAAAK)10xF L 4-E9 CC xI2Ccc	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLEAAAKEAAAKEA AAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKE AAAKEAAAKEAAAKQVTLKESGPTL VKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMGVS WIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTS LKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPV

				DTATYFCARVPEYSSGWYRFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSIRS YLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQGG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
430.	CL1 9-G4 CC xI2Ccc -scFc - scFc2 xFL 4-E9 CC xI2Ccc	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFP LTFGCGTKVDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN

				RWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE

				MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTV SGFSFRNARMGVSWIRQPPGKCLEWL AHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKS QVVLTMTNMDPVDTATYFCARVPEY SSGWYRFDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTISCRASQSIRSYLNWYQQKPGK APKLLIYATSSLQGGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFT FGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGCGTKLTVL
431.	EpCAM 5-10 xI2Ccc xHSA xH2 xI2Ccc	Искусственная	Aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS QSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTF GAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSE VQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASG YAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDI FPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWD EPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN

				KYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGCGTKLTVLGGGGSGGGG SGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENF KALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNE VTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFG DKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDV MCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPY FYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADK AACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPK AEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYET TLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLV EEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKV GSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLN QLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHA DICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPK ATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADD KETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMGWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV

				KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGAHFGSGSYYPLYYYY AMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSELTLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKCLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGT KLTVL
432.	CH3 15-E11_1_VAG_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	NIAYGVAGTNYNQKFQG
433.	CH3 15-E11_1_VAG_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVAGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSS
434.	CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVAGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT

				FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQDIVMTQSPSSLSASVGDRV

				TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWV RQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNL KTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSG TKLTVL
435.	CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_EI	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWMNWVRQAPGQCLEWM GNIAYGVAGTNYNQKFQGRVTMTVD TSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCATR YFYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGQG GGGQGGGGQEIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKV PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQFPLT FGCGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQ GGGGQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIT CGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

				DVSHEEPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGQGGGGQGGGGQGGGGQG GGGQGGGGQCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIG NIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGD RDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGQGGG GQGGGGQEIVMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG CGTKVEIKSGGGGQEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWV RQAPGKGMEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNL KTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAY WGQGTLVTVSSGGGGQGGGGQGGG GQQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLS

				GVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSG TKLTVL
436.	I2M - HCDR1	Искусственная	Aa	KYAMN
437.	I2M - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYADAVKD
438.	I2M - HCDR3	Искусственная	Aa	AGNFGTSYISYWAY
439.	I2M - LCDR1	Искусственная	Aa	GSSTGAVTSGNYPN
440.	I2M - LCDR2	Искусственная	Aa	GTKFLAP
441.	I2M - LCDR3	Искусственная	Aa	VLWYSNRWV
442.	I2M - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGTSYISYWAYWGQGTLVTVSS
443.	I2M - VL	Искусственная	Aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTG AVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVL
444.	Шарнирный участок подтипа IgG4	Искусственная	Aa	ESKYGPPCPSCP
445.	Шарнирный участок подтипа IgG1	Искусственная	Aa	EPKSCDKTHTCPPCP
446.	EpCAM_19124-A6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMH
447.	EpCAM_19124-A6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	IISYDGSNKYYGDAVKG

448.	EpCAM_19124-A6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RAGFQFDF
449.	EpCAM_19124-A6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
450.	EpCAM_19124-A6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSSRPS
451.	EpCAM_19124-A6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYTSSSTWV
452.	EpCAM_19124-A6_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGQCLEWMAIISYDGSNKYYGDAVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCVKRAGFQFDFWGQGTLVTVSS
453.	EpCAM_19124-A6_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGCGTKLTVL
454.	EpCAM_19124-B5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DYGMH
455.	EpCAM_19124-B5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	GISWNSGNIGYADSVKG
456.	EpCAM_19124-B5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PDCSSTSCYRGYYFDY
457.	EpCAM_19124-B5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	GGNNIGSKSVH
458.	EpCAM_19124-B5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSDRPS
459.	EpCAM_19124-B5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QVWDSNTDHVV
460.	EpCAM_19124-B5_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYGMHWVRQAPGKCLEWVSGISWNSGNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKPDCSS

				TSCYRGYYFDYWGQGTLVTVSS
461.	EpCAM_19124-B5_CC - VL	Искусственная	Aa	SYVLTQPASVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPILVVYDVSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSNTDHVVFGCGTKLTVL
462.	EpCAM_19124-C5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAII
463.	EpCAM_19124-C5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	GIIPMFGTANYAQKFQG
464.	EpCAM_19124-C5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VSGTYHWGY
465.	EpCAM_19124-C5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
466.	EpCAM_19124-C5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSARPS
467.	EpCAM_19124-C5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISSTSLV
468.	EpCAM_19124-C5_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIIWVRQAPGQCLEWMGGIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVSGTYHWGYWGQGTLVTVSS
469.	EpCAM_19124-C5_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSARPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYISSTSLVFGCGTKLTVL
470.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
471.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSQKSYSDSVKG

472.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
473.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSNDVGGYNYVS
474.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSSRPS
475.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYARSRTFVA
476.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVLQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQVPGKCLEWVAVISYDGSQKSYSDSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMNSLRNEDTAVYYCAKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
477.	EpCAM_19124-C7_N67Q_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSNDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSSRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYARSRTFVAFGCGTKLTVL
478.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
479.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYSDSVKG
480.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
481.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSNDVGGYNYVS

482.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSSRPS
483.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYARSRTFVA
484.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVLQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQVPGKCLEWVAVISYDGSNKYYSDSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMNSLRNEDTAVYYCAKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
485.	EpCAM_19124-C7_S69Y_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSNDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSSRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYARSRTFVAFGCGTKLTVL
486.	EpCAM_19124-D3_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
487.	EpCAM_19124-D3_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSDKHYTDSVKG
488.	EpCAM_19124-D3_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
489.	EpCAM_19124-D3_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	KSSQSLLHSNGYNYLG
490.	EpCAM_19124-D3_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	FGSSRAS
491.	EpCAM_19124-D3_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPFT
492.	EpCAM_19124-D3_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSDKHYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGATPVDYWGQGTLVTVSS
493.	EpCAM_19124-	Искусственн	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQS

	D3_CC - VL	ная		LLHSNGYNYLGWYLQKPGQSPQLLIY FGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS GVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIK
494.	EpCAM_19124-F5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAII
495.	EpCAM_19124-F5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	GIIPIFGTANYAQKFQG
496.	EpCAM_19124-F5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VSGTYHWGY
497.	EpCAM_19124-F5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDIGSFNLVS
498.	EpCAM_19124-F5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EGYKRPS
499.	EpCAM_19124-F5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISSSTLV
500.	EpCAM_19124-F5_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVS GGTFSSYAIIWVRQAPGQCLEWMGGI IPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSDDTAVYYCARVSGTY HWGYWGQGTLVTVSS
501.	EpCAM_19124-F5_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSSDI GSFNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGY KRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSYISSSTLVFGCGTKLT VL
502.	EpCAM_19124-G7_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYWMS
503.	EpCAM_19124-G7_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	EINPDSSTINYTPSLKD
504.	EpCAM_19124-G7_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	YPWFTY
505.	EpCAM_19124-G7_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLVHSNGNTYLH

506.	EpCAM_19124-G7_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	KVSNRFS
507.	EpCAM_19124-G7_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SQSTHVPFT
508.	EpCAM_19124-G7_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKCLEWIGEINPDSSTINYTPSLKDKFIVSRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARYPWFTYWGQGTLVTVSS
509.	EpCAM_19124-G7_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGCGTKLEIK
510.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
511.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYTDSVKG
512.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
513.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLG
514.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSSRAS
515.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPFT
516.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC -	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQVPGKCLEWVAVI

	VH			SYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGAT PVDYWGQGTLVTVSS
517.	EpCAM_19124-H1T69Y_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLHSNGYNYLGWYLQKPGQSPQLLIY LGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKLEIK
518.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
519.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSQKTYTDSVKG
520.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
521.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLG
522.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSSRAS
523.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPFT
524.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASG FTFRNYDMNWVRQVPGKCLEWVAVI SYDGSQKTYTDSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGAT PVDYWGQGTLVTVSS
525.	EpCAM_19124-H1_N67Q_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLHSNGYNYLGWYLQKPGQSPQLLIY LGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS

				RVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKLEIK
526.	EpCAM_19125-A6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMH
527.	EpCAM_19125-A6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	IISYDGSNKYYGDAVKG
528.	EpCAM_19125-A6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RAGFQFDF
529.	EpCAM_19125-A6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
530.	EpCAM_19125-A6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSKRPA
531.	EpCAM_19125-A6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYAGSNNWV
532.	EpCAM_19125-A6_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSRYDMHWVRQAPGQCLEWMAII SYDGSNKYYGDAVKGRFTISRDNSRN TLYLQMNSLRAEDTAVYHCVKRAGF QFDFWGQGTLVTVSS
533.	EpCAM_19125-A6_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSD VGGYNYVSWYRQHPGKAPKLMIYEV SKRPAGVPDRFSGSKSGNTASLTVSG LQAEDEADYYCSSYAGSNNWVFGCG TKLTVL
534.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMN
535.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	FISYDGSNEDYPDAVKG
536.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VGASPFDY
537.	EpCAM_19125-	Искусствен	Aa	TGTSNDVGGYNYVS

	G6_C107A_CC - LCDR1	ная		
538.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSKRPS
539.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	ASYTGGRTYVG
540.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMNWVRQAPGKCLEWVAFISYDGSNEDYPDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGASPFDYWGQGTLVTVSS
541.	EpCAM_19125-G6_C107A_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCTGTSNDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYTGGRTYVGFGCGTKLTVL
542.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMN
543.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	FISYDGSNEDYPDAVKG
544.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VGASPFDY
545.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSNDVGGYNYVS
546.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSKRPS
547.	EpCAM_19125-	Искусствен	Aa	LSYTGGRTYVG

	G6_C107L_CC - LCDR3	ная		
548.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMNWVRQAPGKCLEWVAFISYDGSNEDYPDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGASPFDYWGQGTLVTVSS
549.	EpCAM_19125-G6_C107L_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCTGTSNDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCLSYTGGRTYVGFGCGTKLTVL
550.	EpCAM_19126-D5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	TYTIS
551.	EpCAM_19126-D5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	GIIPILGAPNYAQKFQG
552.	EpCAM_19126-D5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DPFSRY
553.	EpCAM_19126-D5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLD
554.	EpCAM_19126-D5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSNRAS
555.	EpCAM_19126-D5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPRT
556.	EpCAM_19126-D5_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGGTFSTYTISWVRQAPGQCLEWMGGIIPILGAPNYAQKFQGRVSITADESTSTSYMELTSLRSEDTAVYYCARDPFSRYWGQGTLVTVSS
557.	EpCAM_19126-D5_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGCGTKVEIK

558.	EpCAM_19127-B6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAII
559.	EpCAM_19127-B6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	GIIPMFGTANYAQKFQG
560.	EpCAM_19127-B6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VSGTYHWGY
561.	EpCAM_19127-B6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
562.	EpCAM_19127-B6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSARPS
563.	EpCAM_19127-B6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISITTLV
564.	EpCAM_19127-B6_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRSYAIIWVRQAPGQCLEWMGGIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSRLRSEDTAVYYCARVSGTYHWGYWGQGTLVTVSS
565.	EpCAM_19127-B6_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQRPGRAPKLMIYDVSARPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYISITTLVFGCGTKLTVL
566.	EpCAM_19127-G11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMH
567.	EpCAM_19127-G11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	IISYDGSIRYYADSVKG
568.	EpCAM_19127-G11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RAGFQFDS
569.	EpCAM_19127-G11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS

570.	EpCAM_19127-G11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSKRPA
571.	EpCAM_19127-G11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYAGGNNFVV
572.	EpCAM_19127-G11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGQCLEWMAIISYDGSIRYYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKRAGFQFDSWGQGTLVTVSS
573.	EpCAM_19127-G11_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPAGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGGNNFVVFGCGTKLTVL
574.	EpCAM_19128-H8_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	EYWMS
575.	EpCAM_19128-H8_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	EIIPDSSKINYTPSLKD
576.	EpCAM_19128-H8_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PLYYGYDEGFAY
577.	EpCAM_19128-H8_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLVHSNGNTYLE
578.	EpCAM_19128-H8_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	KVSNRFS
579.	EpCAM_19128-H8_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	FQGSHVPYT
580.	EpCAM_19128-H8_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFDFSEYWMSWVRQAPGKCLEWIGEIIPDSSKINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARPLYYGYDEGFAYWGQGTTVTVSS
581.	EpCAM_19128-	Искусственн	Aa	EIVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQS

	H8_CC - VL	ная		LVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGCGT RLEIK
582.	EpCAM_19129-A4_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMH
583.	EpCAM_19129-A4_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RVRSKSDNYATYYADSVKD
584.	EpCAM_19129-A4_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PLFTTVEVTNALDY
585.	EpCAM_19129-A4_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SASSSISSNYLH
586.	EpCAM_19129-A4_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	RTSVLSS
587.	EpCAM_19129-A4_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQGSSMPFT
588.	EpCAM_19129-A4_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG FTFNSYAMHWVRQAPGRCMEWVGR VRSKSDNYATYYADSVKDRFTISRDD SQSMLYLQMNNLKTEDTAIYYCVRPL FTTVEVTNALDYWGQGTLVTVSS
589.	EpCAM_19129-A4_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSI SSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSVLS SGVPARFSGSGSGTSYSLTIDTMEAED VATYFCQQGSSMPFTFGCGTRLEIK
590.	EpCAM_19129-E3_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYWMQ
591.	EpCAM_19129-E3_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AIYPGEGETRYTQKFKG
592.	EpCAM_19129-E3_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PYAGYYLYAMDQ
593.	EpCAM_19129-E3_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSIVHSNGNTYLE
594.	EpCAM_19129-	Искусствен	Aa	KVSNRFS

	E3_CC - LCDR2	ная		
595.	EpCAM_19129-E3_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SQSTHVPYT
596.	EpCAM_19129-E3_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAELARPGASVKLSCKASGYIFSNYWMQWVKQRPGQCLEWIGAIYPGEGETRYTQKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARPYAGYYLYAMDQWGQGTTVTVSS
597.	EpCAM_19129-E3_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGCGTRLEIK
598.	EpCAM_19130-C11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
599.	EpCAM_19130-C11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYTDSVKG
600.	EpCAM_19130-C11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
601.	EpCAM_19130-C11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLG
602.	EpCAM_19130-C11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	FGSSRAS
603.	EpCAM_19130-C11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPFT
604.	EpCAM_19130-C11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSKN

				TLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGAT PVDYWGQGTLVTVSS
605.	EpCAM_19130-C11_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLHSNGYNYLGWYLQKPGQSPQLLIY FGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS GVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCG TKVDIK
606.	EpCAM_19131-B6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMH
607.	EpCAM_19131-B6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	FISYDGSNEDYPDAVKG
608.	EpCAM_19131-B6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VGASPFDY
609.	EpCAM_19131-B6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
610.	EpCAM_19131-B6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSKRPS
611.	EpCAM_19131-B6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	TSYAGSNNLV
612.	EpCAM_19131-B6_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSRYDMHWVRQAPGKCLEWVAFI SYDGSNEDYPDAVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGAS PFDYWGQGTLVTVSS
613.	EpCAM_19131-B6_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGRSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYE VSKRPSGVPVRFSGSKSDNTASLTVSG LQAEDEADYYCTSYAGSNNLVFGCG TKLTVL
614.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
615.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_C	Искусственная	Aa	VISYDGSQKSYSDSVKG

	C - HCDR2			
616.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
617.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SGDKLGDKYAS
618.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	QDSRRPS
619.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QVWDYSSDHWV
620.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSQKSYSDSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMNSLRNEDSAVYYCAKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
621.	EpCAM_19131-H3_hu_N67Q_CC - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDSRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQVWDYSSDHWVFGCGTKLTVL
622.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
623.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSDKHYTDSVKG
624.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
625.	EpCAM_19132-E12_hu_CC -	Искусственная	Aa	SASSSISSNSLH

	LCDR1			
626.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	RTSNLAS
627.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQGSSIPRT
628.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSDKHYTDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGATPVDYWGQGTLVTVSS
629.	EpCAM_19132-E12_hu_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSISSNSLHWYQQKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSSIPRTFGCGTKLEIK
630.	EpCAM_19143-C11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMN
631.	EpCAM_19143-C11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	FISYDGSNEDYPDAVKG
632.	EpCAM_19143-C11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VGASPFDY
633.	EpCAM_19143-C11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
634.	EpCAM_19143-C11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
635.	EpCAM_19143-C11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPRT

636.	EpCAM_19143-C11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMNWVRQAPGKCLEWVAFISYDGSNEDYPDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCAKVGASPFDYWGQGTLVTVSS
637.	EpCAM_19143-C11_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGCGTKVEIK
638.	EpCAM_19143-E11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
639.	EpCAM_19143-E11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYTDSVKG
640.	EpCAM_19143-E11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
641.	EpCAM_19143-E11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVNSNLA
642.	EpCAM_19143-E11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASTRAT
643.	EpCAM_19143-E11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYNNWPYT
644.	EpCAM_19143-E11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVLPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRTEDTAVYSCTKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
645.	EpCAM_19143-E11_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST

				RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPYTFGCGTKLEIK
646.	EpCAM_19145-C4_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
647.	EpCAM_19145-C4_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSDKHYTDSVKG
648.	EpCAM_19145-C4_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
649.	EpCAM_19145-C4_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLD
650.	EpCAM_19145-C4_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSNRAS
651.	EpCAM_19145-C4_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQAPLT
652.	EpCAM_19145-C4_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSDKHYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGATPVDYWGQGTLVTVSS
653.	EpCAM_19145-C4_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQAPLTFGCGTKVDIK
654.	EpCAM_19145-F12_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYDMN
655.	EpCAM_19145-F12_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	FISYDGSNEDYPDAVKG
656.	EpCAM_19145-F12_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VGASPFDY

657.	EpCAM_19145-F12_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLG
658.	EpCAM_19145-F12_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	SGSSRAS
659.	EpCAM_19145-F12_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPFT
660.	EpCAM_19145-F12_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMNWVRQAPGKCLEWVAFISYDGSNEDYPDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGASPFDYWGQGTLVTVSS
661.	EpCAM_19145-F12_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLGWYLQKPGQSPQLLIYSGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCGTKVEIK
662.	EpCAM_19168-H9_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYYMH
663.	EpCAM_19168-H9_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIWHDGSNKYYADSVKG
664.	EpCAM_19168-H9_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EAPSLAY
665.	EpCAM_19168-H9_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
666.	EpCAM_19168-H9_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
667.	EpCAM_19168-H9_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPLT
668.	EpCAM_19168-H9_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYYMHWVRQAPGKCPEWVAVIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK

				NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAP SLAYWGQGTLVTVSS
669.	EpCAM_19168-H9_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKVEIK
670.	EpCAM_19171-A5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYYMH
671.	EpCAM_19171-A5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIWHDGSNKYYADSVKG
672.	EpCAM_19171-A5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EAPSLAY
673.	EpCAM_19171-A5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
674.	EpCAM_19171-A5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
675.	EpCAM_19171-A5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSIT
676.	EpCAM_19171-A5_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSRYYMHWVRQAPGKCPEWVAVI WHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAP SLAYWGQGTLVTVSS
677.	EpCAM_19171-A5_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSITFGCGTRLEIK
678.	EpCAM_19171-D3_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	RYYMH
679.	EpCAM_19171-D3_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIWHDGSNKYYADSVKG
680.	EpCAM_19171-D3_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EAPSLAY
681.	EpCAM_19171-	Искусствен	Aa	RASQSVSSSYLA

	D3_CC - LCDR1	ная		
682.	EpCAM_19171-D3_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
683.	EpCAM_19171-D3_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPWT
684.	EpCAM_19171-D3_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYYMHWVRQAPGKCPEWVAVIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAPSLAYWGQGTLVTVSS
685.	EpCAM_19171-D3_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGCGTKVEIK
686.	EpCAM_19171-E11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYYWS
687.	EpCAM_19171-E11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RVYTSGSTDYNPSLKS
688.	EpCAM_19171-E11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DSGNFWGFLDH
689.	EpCAM_19171-E11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLD
690.	EpCAM_19171-E11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSNRAS
691.	EpCAM_19171-E11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPWT
692.	EpCAM_19171-E11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAGKCLEWIGRVY

				TSGSTDYNPSLKSRVTMSLDTSKSQFS LKLRSVTAADTAVYYCARDSGNFWG FLDHWGQGTLVTVSS
693.	EpCAM_19171-E11_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGIYYCMQALQTPWTFGCGT KVEIK
694.	EpCAM_19180-B12_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
695.	EpCAM_19180-B12_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYTDSVKG
696.	EpCAM_19180-B12_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
697.	EpCAM_19180-B12_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTNSDVGSYNLVS
698.	EpCAM_19180-B12_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSHRPS
699.	EpCAM_19180-B12_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISSSSLV
700.	EpCAM_19180-B12_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVI SYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSRN TLYLQMNSLRTEDTAVYSCTKRGATP FDYWGQGTLVTVSS
701.	EpCAM_19180-B12_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCTGTNSD VGSYNLVSWYQQHPGKTPKLMIYDV SHRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL

				QAEDEADYYCSSYISSSSLVFGCGTKL TVL
702.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
703.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSQKSYSDSVKG
704.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
705.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	GGNNIGSKNVH
706.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	RDSKRPS
707.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QAWDRSTAV
708.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGSAQPGGSLRLSCVASG FTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVI SYDGSQKSYSDSVKGRFTISRDNSKN TLSLQMNSLRNEDTAVYYCAKRGAT PFDYWGQGTLVTVSS
709.	EpCAM_19180-B6_N67Q_CC - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNI GSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSK RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAWDRSTAVFGCGTKLT VL
710.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
711.	EpCAM_19180-	Искусствен	Aa	VISYDGSNKYYSDSVKG

	D10S69Y_CC - HCDR2	ная		
712.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
713.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
714.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSVRPS
715.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISSTTLV
716.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYSDSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMNSLRNEDTAVYYCAKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
717.	EpCAM_19180-D10S69Y_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSVRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYISSTTLVFGCGTKLTVL
718.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
719.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSQKSYSDSVKG
720.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
721.	EpCAM_19180-	Искусствен	Aa	TGTSSDVGGYNYVS

	D10_N67Q_CC - LCDR1	ная		
722.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSVRPS
723.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISSTTLV
724.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSQKSYSDSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMNSLRNEDTAVYYCAKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
725.	EpCAM_19180-D10_N67Q_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSVRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYISSTTLVFGCGTKLTVL
726.	EpCAM_19180-G7_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	GYYMH
727.	EpCAM_19180-G7_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	WINPNSGGTNYAQKFQG
728.	EpCAM_19180-G7_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	TGALAGALKH
729.	EpCAM_19180-G7_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLD
730.	EpCAM_19180-G7_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSNRAS
731.	EpCAM_19180-G7_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPFT
732.	EpCAM_19180-G7_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRITMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARTGA

				LAGALKHWGQGTLVTVSS
733.	EpCAM_19180-G7_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCGTKVEIK
734.	EpCAM_19182-H8_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
735.	EpCAM_19182-H8_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSDKHYTDSVKG
736.	EpCAM_19182-H8_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPVDY
737.	EpCAM_19182-H8_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTNSDVGGYNYVS
738.	EpCAM_19182-H8_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DVSKRPS
739.	EpCAM_19182-H8_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYISSSSLV
740.	EpCAM_19182-H8_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSDKHYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKRGATPVDYWGQGTLVTVSS
741.	EpCAM_19182-H8_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGRSVTISCTGTNSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYISSSSLVFGCGTKLTVL
742.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NYDMN
743.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSQKSYSDSVKG

744.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	RGATPFDY
745.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	GGNNIGSKSVH
746.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	QDSKRPS
747.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QAWDSSTAV
748.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYDMNWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSQKSYSDSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMNSLRNEDTAVYYCAKRGATPFDYWGQGTLVTVSS
749.	EpCAM_19187-B6_N67Q_CC - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPDRFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGCGTKLTVL
750.	MSLN_13203-C2_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SNSAAWN
751.	MSLN_13203-C2_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
752.	MSLN_13203-C2_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	AIFVVPAAMRFDY
753.	MSLN_13203-C2_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RSSQSLLHSNGYNYLD
754.	MSLN_13203-C2_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	LGSNRAS
755.	MSLN_13203-C2_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	MQALQTPT

756.	MSLN_13203-C2_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRCLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDISKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARAIFVVPAAMRFDYWGQGTLVTVSS
757.	MSLN_13203-C2_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPTFGCGTKVDIK
758.	MSLN_13203-F11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SNYMS
759.	MSLN_13203-F11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIYSSGNTYYADSVKG
760.	MSLN_13203-F11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	GSYYAFDI
761.	MSLN_13203-F11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	GLSSGSVSTTYYPS
762.	MSLN_13203-F11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	STNTRSS
763.	MSLN_13203-F11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	VLYMGSGIWV
764.	MSLN_13203-F11_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFTVSSNYMSWVRQAPGKCLEWVSVIYSSGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSYYAFDIWGQGTMVTVSS
765.	MSLN_13203-	Искусственн	Aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGLSSG

	F11_CC - VL	ная		SVSTTYYPSWYQQTPGQAPRTLIYST NTRSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGA QADDESDYYCVLYMGSGIWVFGCGT KLTVL
766.	MSLN_13204-A9_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NAWMS
767.	MSLN_13204-A9_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RIKTKTDGGTTDYAAPVKG
768.	MSLN_13204-A9_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DFRIMGATWFDP
769.	MSLN_13204-A9_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SGDKLGDKYAS
770.	MSLN_13204-A9_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	QHSRRPS
771.	MSLN_13204-A9_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QAWDSSTVV
772.	MSLN_13204-A9_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRI KTKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDF RIMGATWFDPWGQGTLVTVSS
773.	MSLN_13204-A9_CC - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKL GDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQHSR RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAWDSSTVVFGCGTKLT VL
774.	MSLN_13204-D11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYSMN
775.	MSLN_13204-D11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	SISSRSSYIHYADSVKG
776.	MSLN_13204-D11_CC -	Искусственная	Aa	VQRAGLDY

	HCDR3			
777.	MSLN_13204-D11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGSSSDVGNYNLVS
778.	MSLN_13204-D11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSNRPS
779.	MSLN_13204-D11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYTSSSTWV
780.	MSLN_13204-D11_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKCLEWVSSISSRSSYIHYADSVKGRFTISRDNAKNSLNLQMNSLRAEDTAVYYCARVQRAGLDYWGQGTLVTVSS
781.	MSLN_13204-D11_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGNYNLVSWYQQHPGKAPKLMISEVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGCGTKLTVL
782.	MSLN_13204-F11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSSYYWG
783.	MSLN_13204-F11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	SIYYSGSTNYNPSLKS
784.	MSLN_13204-F11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PSNYDAFDI
785.	MSLN_13204-F11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGSSSNIGAGYDVH
786.	MSLN_13204-F11_CC -	Искусственная	Aa	GNSNRPS

	LCDR2			
787.	MSLN_13204-F11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QSYDSSLGGWV
788.	MSLN_13204-F11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSSSSYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARPSNYDAFDIWGQGTMVTVSS
789.	MSLN_13204-F11_CC - VL	Искусственная	Aa	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGGWVFGCGTKLTVL
790.	MSLN_13204-H6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SGGFFWS
791.	MSLN_13204-H6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YIYYSGSTYYNPSLRS
792.	MSLN_13204-H6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DPGSYRVWFDP
793.	MSLN_13204-H6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQNIKNYLN
794.	MSLN_13204-H6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DASSLQS
795.	MSLN_13204-H6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
796.	MSLN_13204-H6_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGFFWSWIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPGSYRVWFDPWGQGTLVTVSS
797.	MSLN_13204-H6_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIKNYLNWYQQKPGRAPKLLIYDASSLQSGDPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE

				DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
798.	MSLN_13213-A9_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DHYMS
799.	MSLN_13213-A9_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YISNSGSIIYYVDSVKG
800.	MSLN_13213-A9_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DVRTAFDY
801.	MSLN_13213-A9_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSIGSWLA
802.	MSLN_13213-A9_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASSLQS
803.	MSLN_13213-A9_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQANSFPPT
804.	MSLN_13213-A9_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMSWIRQAPGKCLEWISYISNSGSIIYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVRTAFDYWGQGTLVTVSS
805.	MSLN_13213-A9_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQSIGSWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGCGTKVEIK
806.	MSLN_13215-B12_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSSYFWG
807.	MSLN_13215-B12_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	NIYYSGSSNYNPSLKS
808.	MSLN_13215-B12_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	LPRGDRDAFDI
809.	MSLN_13215-B12_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGISNYLA

810.	MSLN_13215-B12_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASTLQS
811.	MSLN_13215-B12_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
812.	MSLN_13215-B12_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSS
813.	MSLN_13215-B12_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
814.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSSYFWG
815.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	NIYYSGSSNYNPSLKS
816.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	LPRGDRDAFDI
817.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGISNYLA
818.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASTLQS
819.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
820.	MSLN_13215-	Искусствен	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG

	B12_LC_V3Q_CC - VH	ная		GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVSS
821.	MSLN_13215-B12_LC_V3Q_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
822.	MSLN_13216-B12_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SGGHFWS
823.	MSLN_13216-B12_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YIYYSGSTYSTPSLTS
824.	MSLN_13216-B12_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGQSGSFDI
825.	MSLN_13216-B12_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGSDYVS
826.	MSLN_13216-B12_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSNRPS
827.	MSLN_13216-B12_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYTTTGTLV
828.	MSLN_13216-B12_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGHFWSWIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYSTPSLTSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGQSGSFDIWGQGTMVTVSS
829.	MSLN_13216-B12_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGSDYVSWYRQHPGKAPKLIIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQ

				AEDEADYYCSSYTTTGTLVFGCGTKL TVL
830.	MSLN_13216-B4_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMH
831.	MSLN_13216-B4_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIWKDGNNKYYADSVKG
832.	MSLN_13216-B4_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	GLNYYYGMDV
833.	MSLN_13216-B4_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TRSNGGIANNYVQ
834.	MSLN_13216-B4_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	ENNQRPS
835.	MSLN_13216-B4_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QSYDGSHHVV
836.	MSLN_13216-B4_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI WKDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGLN YYYGMDVWGQGTTVTVSS
837.	MSLN_13216-B4_CC - VL	Искусственная	Aa	NFMLTQPHSVSESPGKTATISCTRSNG GIANNYVQWYQQRPGSSPTIVIYENN QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGL KTEDEADYYCQSYDGSHHVVFGCGT KLTVL
838.	MSLN_13216-C1_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	GYYIH
839.	MSLN_13216-C1_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	WINPKSGGTHYAQKFQG
840.	MSLN_13216-C1_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	AEARLAARQEYYYFYGMDV
841.	MSLN_13216-C1_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SGDKLGDKYAS
842.	MSLN_13216-C1_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	QDSKRPS

843.	MSLN_13216-C1_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QAWDSSTVV
844.	MSLN_13216-C1_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMGWINPKSGGTHYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARAEARLAARQEYYYFYGMDVWGQGTTVTVSS
845.	MSLN_13216-C1_CC - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPASVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGCGTKLTVL
846.	MSLN_13229-C9_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SGAYFWS
847.	MSLN_13229-C9_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YIYYSGSTYTNPSLRD
848.	MSLN_13229-C9_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGAGYVFDI
849.	MSLN_13229-C9_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
850.	MSLN_13229-C9_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSNRPS
851.	MSLN_13229-C9_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QVWDSSSDHVV
852.	MSLN_13229-C9_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGAYFWSWIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYTNPSLRDRLKISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAMYYCAREGAGYVFDIWGQGTMVTVSS
853.	MSLN_13229-C9_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAGDEADYFCQVWDSSSDHVVFGCG

				TKLTVL
854.	MSLN_13238-G11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SGGYYWN
855.	MSLN_13238-G11_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YIFYSGITYSNPSLKS
856.	MSLN_13238-G11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	GLVRGAPDAFDI
857.	MSLN_13238-G11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	QASQDISNYLN
858.	MSLN_13238-G11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASSLQG
859.	MSLN_13238-G11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
860.	MSLN_13238-G11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG GSISSGGYYWNWIRQHPGQCLEWIGY IFYSGITYSNPSLKSLFTISLDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARGLVRGAP DAFDIWGQGTMVTVSS
861.	MSLN_13238-G11_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQLKPGKAPKLLIQAASS LQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGCGTKVEIK
862.	MSLN_13239-D5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYYWS
863.	MSLN_13239-D5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RIYYNGNTYYNPSLKS
864.	MSLN_13239-D5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PKLGIDAFDI

865.	MSLN_13239-D5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGSSSNIGAGYDVH
866.	MSLN_13239-D5_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GNSNRPS
867.	MSLN_13239-D5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QSHDSSLSGSV
868.	MSLN_13239-D5_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGRIYYNGNTYYNPSLKSRVTISGDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARPKLGIDAFDIWGQGTMVTVSS
869.	MSLN_13239-D5_CC - VL	Искусственная	Aa	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQKLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSHDSSLSGSVFGCGTKLTVL
870.	MSLN_13254-B10_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SGGYFWS
871.	MSLN_13254-B10_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YIYYSGSTYTNPSLRD
872.	MSLN_13254-B10_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGAGYAFDI
873.	MSLN_13254-B10_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGGYNYVS
874.	MSLN_13254-B10_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSNRPS
875.	MSLN_13254-B10_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYTSSSTLV

876.	MSLN_13254-B10_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGGYFWSWIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYTNPSLRDRLKISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAMYYCAREGAGYAFDIWGQGTMVTVSS
877.	MSLN_13254-B10_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVFGCGTKLTVL
878.	MSLN_13256-H4_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMH
879.	MSLN_13256-H4_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYDGSNKYYADSVKG
880.	MSLN_13256-H4_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGAYFGSGSYYPLYYYYAMDV
881.	MSLN_13256-H4_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
882.	MSLN_13256-H4_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
883.	MSLN_13256-H4_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSLFT
884.	MSLN_13256-H4_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAYFGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVTVSS
885.	MSLN_13256-H4_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLFTFGCGTRLEIK
886.	MSLN_13266-C1_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DHYMS

887.	MSLN_13266-C1_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YISSSGSTIYYVDSVKG
888.	MSLN_13266-C1_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DVRTAFDY
889.	MSLN_13266-C1_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGISSWLA
890.	MSLN_13266-C1_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASGLQS
891.	MSLN_13266-C1_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQANSFPPT
892.	MSLN_13266-C1_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMSWIRQTPGKCLEWVSYISSSGSTIYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVRTAFDYWGQGTLVTVSS
893.	MSLN_13266-C1_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGCGTKVEIK
894.	MSLN_13268-A4_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYTMS
895.	MSLN_13268-A4_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGGNTYYADSVKG
896.	MSLN_13268-A4_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VGRAALDY
897.	MSLN_13268-A4_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TGTSSDVGSYNLVS
898.	MSLN_13268-A4_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	EVSKRPS
899.	MSLN_13268-A4_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	SSYTSSSTVV
900.	MSLN_13268-A4_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSPRLSCAVSGFTFSSYTMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGGNTYYADSVKGRSTISRDNSRNT

				LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGRAA LDYWGQGTLVTVSS
901.	MSLN_13268-A4_CC - VL	Искусственная	Aa	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCTGTSSD VGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTVVFGCGTK LTVL
902.	MSLN_13269-A6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
903.	MSLN_13269-A6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGGSTYYADSVKG
904.	MSLN_13269-A6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGYYDSSGYPLYYYFGMDV
905.	MSLN_13269-A6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
906.	MSLN_13269-A6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
907.	MSLN_13269-A6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QRYGSSPIFT
908.	MSLN_13269-A6_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYYD SSGYPLYYYFGMDVWGQGTTVTVSS
909.	MSLN_13269-A6_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQRYGSSPIFTFGCGTKVEIK
910.	MSLN_13270-A3_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	NAWMS
911.	MSLN_13270-A3_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RIKTKTDGGTTDYAAPVKG
912.	MSLN_13270-A3_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DFRIMGATWFDP

913.	MSLN_13270-A3_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SGSSSNIGSYSVN
914.	MSLN_13270-A3_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	SNNQRPS
915.	MSLN_13270-A3_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	AAWDDSLSGRGVA
916.	MSLN_13270-A3_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKCLEWVGRIKTKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDFRIMGATWFDPWGQGTLVTVSS
917.	MSLN_13270-A3_CC - VL	Искусственная	Aa	QSVLTQPSSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYSVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRGVAFGCGTKLTVL
918.	MSLN_13317-C7_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DYYMS
919.	MSLN_13317-C7_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YISSSGSMIYYIDSVKG
920.	MSLN_13317-C7_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DLGPSFDY
921.	MSLN_13317-C7_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGIGSWLA
922.	MSLN_13317-C7_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASGLQS
923.	MSLN_13317-C7_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQANSFPRT
924.	MSLN_13317-C7_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKCLEWISYISSSGSMIYYIDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPSFDYWGQGSLVTVSS
925.	MSLN_13317-	Искусственн	Aa	EIQMTQSPSSVAATVGDRVTITCRASQ

	C7_CC - VL	ная		GIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGAS GLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQANSFPRTFGCGTKVEI K
926.	MSLN_13317-F9_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DHYMS
927.	MSLN_13317-F9_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	YISNSGSTIYYADSVKG
928.	MSLN_13317-F9_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DQRNAFDI
929.	MSLN_13317-F9_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGIGSWLA
930.	MSLN_13317-F9_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	AASGLQS
931.	MSLN_13317-F9_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSNPLT
932.	MSLN_13317-F9_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDHYMSWIRQAPGKCLEWISYISN SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDQRNAFD IWGQGTMVTVSS
933.	MSLN_13317-F9_CC - VL	Искусственная	Aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS GLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSNPLTFGCGTKVEI K
934.	MSLN_13318-B9_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSSYYWG
935.	MSLN_13318-B9_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	SIYYSGTTRYNPSLRS
936.	MSLN_13318-B9_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	PGAGHDGFDI
937.	MSLN_13318-B9_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SGSSSNIGSNYVY

938.	MSLN_13318-B9_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	DNNKRPS
939.	MSLN_13318-B9_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	AAWDDSLSGWV
940.	MSLN_13318-B9_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLLKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIYYSGTTRYNPSLRSRVTTSLDASKNRLSLQLSSVTAADTAVYYCARPGAGHDGFDIWGQGTMVTVSS
941.	MSLN_13318-B9_CC - VL	Искусственная	Aa	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGCGTKLTVL
942.	MSLN_13319-B8_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYYWS
943.	MSLN_13319-B8_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	RIYSSGSANYNPSLKS
944.	MSLN_13319-B8_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGQWRVPAQYYYFGMDV
945.	MSLN_13319-B8_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
946.	MSLN_13319-B8_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
947.	MSLN_13319-B8_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSIT
948.	MSLN_13319-B8_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAGKCLEWIGRIYSSGSANYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCAREGQWRVPAQYYYFGMDVWGQGTTVTVSS
949.	MSLN_13319-B8_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP

				EDFAVYYCQQYGSSITFGCGTRLEIK
950.	MSLN_18025-E3_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SSSYFWV
951.	MSLN_18025-E3_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	SIYYSGSTYYNPSLKS
952.	MSLN_18025-E3_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	LPRGDRMTFDI
953.	MSLN_18025-E3_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
954.	MSLN_18025-E3_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
955.	MSLN_18025-E3_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPFT
956.	MSLN_18025-E3_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYFWVWIRQPPGKCLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARLPRGDRMTFDIWGQGTMVTVSS
957.	MSLN_18025-E3_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGCGTKLEIK
958.	MSLN_18026-C1_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMH
959.	MSLN_18026-C1_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIWNRYSNKYYADAVKG
960.	MSLN_18026-C1_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DVPYYYGMDV
961.	MSLN_18026-C1_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TRSSGSIGDNYVQ
962.	MSLN_18026-C1_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	ENNQRPS
963.	MSLN_18026-C1_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QSYHGSNVV

964.	MSLN_18026-C1_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVLPGRSLRLSCAASGFPFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWNRYSNKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVPYYYGMDVWGQGTTVTVSS
965.	MSLN_18026-C1_CC - VL	Искусственная	Aa	NFMLTQPHSVSESPGKTVIISCTRSSGSIGDNYVQWYQQRPGSSPTTVIYENNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYHGSNVVFGCGTKLTVL
966.	MSLN_18035-B6_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMH
967.	MSLN_18035-B6_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIWNDASNKYYADAVKG
968.	MSLN_18035-B6_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DVPYYYGMDV
969.	MSLN_18035-B6_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	TRSSGSIGDNYVQ
970.	MSLN_18035-B6_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	ENNQRPS
971.	MSLN_18035-B6_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QSYQQSNVV
972.	MSLN_18035-B6_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVLPGRSLRLSCAASGFPFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWNDASNKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVPYYYGMDVWGQGTTVTVSS
973.	MSLN_18035-B6_CC - VL	Искусственная	Aa	NFMLTQPHSVSESPGKTVIISCTRSSGSIGDNYVQWYQQRPGSSPTTVIYENNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYQQSNVVFGCGTKLTVL
974.	MSLN_18036-C10_CC -	Искусственная	Aa	SYAMS

	HCDR1			
975.	MSLN_18036-C10_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGEFSYYAAAVKG
976.	MSLN_18036-C10_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VRNYYGSGSLDY
977.	MSLN_18036-C10_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSTYLA
978.	MSLN_18036-C10_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
979.	MSLN_18036-C10_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSLT
980.	MSLN_18036-C10_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGEFSYYAAAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVRNYYGSGSLDYWGQGTLVTVSS
981.	MSLN_18036-C10_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGCGTKVEIK
982.	MSLN_18036-C5_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
983.	MSLN_18036-C5_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGEQWYYAPSVKG
984.	MSLN_18036-C5_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VRNYYGSGSLDY
985.	MSLN_18036-C5_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSFSSAYLA
986.	MSLN_18036-	Искусствен	Aa	GASIRAT

	C5_CC - LCDR2	ная		
987.	MSLN_18036-C5_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSLT
988.	MSLN_18036-C5_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGEQWYYAPSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVRNYYGSGSLDYWGQGTLVTVSS
989.	MSLN_18036-C5_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSFSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGCGTKVEIK
990.	MSLN_18037-B3_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
991.	MSLN_18037-B3_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGGSTYYAPSVKG
992.	MSLN_18037-B3_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGYYPVSGYPLYYYFGMDV
993.	MSLN_18037-B3_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
994.	MSLN_18037-B3_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
995.	MSLN_18037-B3_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPIFT
996.	MSLN_18037-B3_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGGSTYYAPSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYYPVSGYPLYYYFGMDVWGQGTTVTVSS
997.	MSLN_18037-B3_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGCGTKVEIK
998.	MSLN_18037-	Искусствен	Aa	SYAMS

	G4_CC - HCDR1	ная		
999.	MSLN_18037-G4_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGGSTYYAGNVKG
1000.	MSLN_18037-G4_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGYYPTSGYPLYYYFGMDV
1001.	MSLN_18037-G4_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
1002.	MSLN_18037-G4_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASSRAT
1003.	MSLN_18037-G4_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPIFT
1004.	MSLN_18037-G4_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGGSTYYAGNVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYYPTSGYPLYYYFGMDVWGQGTTVTVSS
1005.	MSLN_18037-G4_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGCGTKVEIK
1006.	MSLN_18126-H2_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMH
1007.	MSLN_18126-H2_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VIGSRESNKNYAESVKG
1008.	MSLN_18126-H2_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	ALRIAVAASYYYYGLDV
1009.	MSLN_18126-H2_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVRSFLN
1010.	MSLN_18126-H2_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	TASSLQS
1011.	MSLN_18126-H2_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYEMPIT
1012.	MSLN_18126-H2_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVI

				GSRESNKNYAESVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASALRIA VAASYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
1013.	MSLN_18126-H2_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SVRSFLNWYQQKPGKAPKLLIFTASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYEMPITFGCGTRLEIK
1014.	MSLN_18183-C2_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYGMG
1015.	MSLN_18183-C2_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	VISYEASNKYYAEAVKG
1016.	MSLN_18183-C2_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	EGAHFGSGSYYPLYYYYAMDV
1017.	MSLN_18183-C2_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSSYLA
1018.	MSLN_18183-C2_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
1019.	MSLN_18183-C2_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYGSSPIFT
1020.	MSLN_18183-C2_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMGWVRQAPGKCLEWVAVI SYEASNKYYAEAVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAH FGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVT VSS
1021.	MSLN_18183-C2_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASI RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPIFTFGCGTKVEIK
1022.	MSLN_18201-G11_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	DYYMT
1023.	MSLN_18201-G11_CC -	Искусственная	Aa	YISSSGSTIYYAEAVKG

	HCDR2			
1024.	MSLN_18201-G11_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	DRNSHFDY
1025.	MSLN_18201-G11_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQGIRTWLA
1026.	MSLN_18201-G11_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASGLQS
1027.	MSLN_18201-G11_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQAESFPRT
1028.	MSLN_18201-G11_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWIRQAPGKCLEWLSYISSSGSTIYYAEAVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTLVTVSS
1029.	MSLN_18201-G11_CC - VL	Искусственная	Aa	EIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAESFPRTFGCGTKVEIK
1030.	MSLN_MS_R4L_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	GYYIH
1031.	MSLN_MS_R4L_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	WINPNSGGTNYAQKFQG
1032.	MSLN_MS_R4L_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VEAVAGREYYYFSGMDV
1033.	MSLN_MS_R4L_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	SGEKLGDKYVY
1034.	MSLN_MS_R4L_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	QSTKRPS
1035.	MSLN_MS_R4L	Искусствен	Aa	QAYHASTAV

	_CC - LCDR3	ная		
1036.	MSLN_MS_R4L_CC - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARVEAVAGREYYYFSGMDVWGQGTTVTVSS
1037.	MSLN_MS_R4L_CC - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGEKLGDKYVYWYQQKPGQSPVLVIYQSTKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAYHASTAVFGCGTKLTVL
1038.	MSLN_R195L_CC - HCDR1	Искусственная	Aa	SYAMS
1039.	MSLN_R195L_CC - HCDR2	Искусственная	Aa	AISGSGEFSYYAAAVKG
1040.	MSLN_R195L_CC - HCDR3	Искусственная	Aa	VRNYYGSGSLDY
1041.	MSLN_R195L_CC - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSVSSTYLA
1042.	MSLN_R195L_CC - LCDR2	Искусственная	Aa	GASIRAT
1043.	MSLN_R195L_CC - LCDR3	Искусственная	Aa	QQYQSSLT
1044.	MSLN_R195L_CC - VH	Искусственная	Aa	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGEFSYYAAAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVRNYYGSGSLDYWGQGTLVTVSS
1045.	MSLN_R195L_CC - VL	Искусственная	Aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSSLTFGCGTKVEIK
1046.	scFv_anti_CDH1	Искусствен	Aa	SYGMH

	9_2G6.007 CC - HCDR1	ная		
1047.	scFv_anti_CDH19_2G6.007 CC-HCDR2	Искусственная	Aa	FIWYEGSNKYYAESVKD
1048.	scFv_anti_CDH19_2G6.007 CC-HCDR3	Искусственная	Aa	RAGIIGTIGYYYGMDV
1049.	scFv_anti_CDH19_2G6.007 CC-LCDR1	Искусственная	Aa	SGDRLGEKYTS
1050.	scFv_anti_CDH19_2G6.007 CC-LCDR2	Искусственная	Aa	QDTKRPS
1051.	scFv_anti_CDH19_2G6.007 CC-LCDR3	Искусственная	Aa	QAWESSTVV
1052.	CDH19_2G6.007 CC- VH	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
1053.	CDH19_2G6.007 CC- VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGCGTKLTVLS
1054.	scFv_anti_FOLR1_C145209_(2A3) - HCDR1	Искусственная	Aa	SNSVIWN
1055.	scFv_anti_FOLR1_C145209_(2A3) - HCDR2	Искусственная	Aa	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
1056.	scFv_anti_FOLR	Искусствен	Aa	TVYYYGMDV

	1_C145209_(2A3) - HCDR3	ная		
1057.	scFv_anti_FOLR1_C145209_(2A3) - LCDR1	Искусственная	Aa	SGDKLGNNYAA
1058.	scFv_anti_FOLR1_C145209_(2A3) - LCDR2	Искусственная	Aa	QDSKRPS
1059.	scFv_anti_FOLR1_C145209_(2A3) - LCDR3	Искусственная	Aa	QSWDSSTVV
1060.	FOLR1_C145209_(2A3) - VH	Искусственная	Aa	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSVIWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAGTVYYYGMDVWGQGATVTVSS
1061.	FOLR1_C145209_(2A3) - VL	Искусственная	Aa	SYELTQPPSVSVSPGQTGSITCSGDKLGNNYAAWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAVDEADYYCQSWDSSTVVFGGGTKLTVLGS
1062.	scFv_anti_MSLN_C147862_(6F12) - HCDR1	Искусственная	Aa	SGANYWT
1063.	scFv_anti_MSLN_C147862_(6F12) - HCDR2	Искусственная	Aa	YIYYSGSTYLNPSLRG
1064.	scFv_anti_MSLN_C147862_(6F12) - HCDR3	Искусственная	Aa	ESGSSYGFDY
1065.	scFv_anti_MSLN_C147862_(6F12) - LCDR1	Искусственная	Aa	RTSQSITSYLN
1066.	scFv_anti_MSLN	Искусствен	Aa	ASSSLQS

	_C147862_(6F12) - LCDR2	ная		
1067.	scFv_anti_MSLN_C147862_(6F12) - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSGPFT
1068.	MSLN_C147862_(6F12) - VH	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG GSISSGANYWTWIRQHPGKGLEWIGY IYYSGSTYLNPSLRGRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARESGSS YGFDYWGQGTLVTVSS
1069.	MSLN_C147862_(6F12) - VL	Искусственная	Aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQ SITSYLNWYQQKPGQAPKLLIYASSSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSGPFTFGPGTKVDIKRS
1070.	CH3 15-E11 CC x I2Lopt x G4 x scFc SEFL2 clipopt x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ - нуклеотидная последовательность	Искусственная	na	CAGGTTCAGTTGGTTCAGTCTGGCG CCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCTTC TGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCT GGCTACACCTTTACCAACTACTGGA TGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGG CCAGTGTCTGGAATGGATGGGCAAT ATCGCTTACGGCGTGAAGGGCACCA ACTACAACCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCGTGGACACCTCT TCCTCCACCGCCTACATGGAACTGT CCCGGCTGAGATCTGACGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCACCAGATAC TTCTACGTGATGGACTATTGGGGCC AGGGCACCCTGGTTACAGTTTCTTCT GGCGGCGGAGGACAAGGCGGTGGT GGTCAAGGCGGAGGCGGACAGGAT ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA GCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAG AGTGACAATCACCTGTCGGGCCTCT CAGGACATCTCCAACTACCTGAACT GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGT

				GCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC TCCAGACTGCACTCCGGCGTGCCCT CTAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAGTT CTCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCAC CTACTACTGTGTGCAGTACGCCCAG TTTCCTCTGACCTTCGGCTGTGGCAC CAAGGTGGAAATCAAAAGCGGTGG CGGAGGCCAAGAGGTGCAGCTTGTT GAATCTGGCGGAGGATTGGTGCAGC CTGGCGGATCTCTGAAGCTGTCTTG TGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCAAC AAATACGCCATGAATTGGGTTCGAC AAGCCCCAGGCAAAGGCATGGAAT GGGTCGCCCGGATCAGATCCAAGTA CAACAACTACGCTACCTACTACGCC GACGCCGTGAAGGACAGATTCACCA TCTCTCGGGACGACTCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAACCTG AAAACCGAGGATACCGCCGTCTATT ACTGTGTCAGAGCCGGCAACTTCGG CTCCTCCTACATCTCCTACTTTGCCT ACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGAC TGTTTCTAGCGGTGGTGGCGGACAA GGTGGCGGTGGACAAGGCGGCGGA GGCCAACAAACAGTGGTCACACAA GAGCCCAGCCTGACAGTGTCTCCTG GCGGAACAGTGACCATCACATGTGG ATCTTCTACCGGCGCTGTGACCTCC GGCAACTACCCCAATTGGATCCAGA AGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGAGG ACTGATCGGCGGAACAAAGTTTCTG GCCCCTGGCACACCAGCCAGATTCT CAGGATCTCTGGAAGGCGGCAAGGC CGCTCTGACATTGTCTGGCGTTCAG

				CCAGAGGATGAGGCCGAGTACTATT GCGTGCTGTACTACTCCAACAGATG GGTGTTCGGCTCCGGCACAAAGCTG ACAGTTCTCGGAGGTGGCGGATGCC CTCCTTGTCCTGCTCCTGAATTGCTC GGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTTCC TCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATG ATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGA GGAACCAGAAGTGAAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA ACGCTAAGACCAAGCCTTGCGAGGA ACAGTACGGCAGCACCTACAGATGT GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC ACTGCCCGCTCCTATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCTAAGGGCCAGCCTC GGGAACCTCAGGTTTACACCCTGCC TCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG TCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCC AGCCTGAGAACAACTACAAGACCAC ACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGAC TGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTCTCCTGTTCTGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCC CTGGCAAAGGTGGTGGCGGTCAAGG CGGTGGTGGCCAAGGCGGCGGAGG ACAAGGTGGCGGAGGCCAAGGTGG TGGCGGACAAGGCGGAGGTGGTCA ATGTCCTCCTTGTCCAGCACCAGAA

				CTCCTCGGAGGCCCTTCTGTGTTTCT GTTCCCACCTAAGCCAAAGGATACA CTCATGATCAGCAGGACTCCCGAAG TGACATGTGTCGTCGTGGACGTTTC CCATGAAGAACCCGAAGTCAAGTTT AATTGGTATGTCGATGGCGTCGAGG TCCACAATGCCAAGACAAAGCCCTG TGAAGAACAATACGGGTCCACCTAT AGATGCGTCAGCGTCCTGACAGTCC TGCATCAGGATTGGCTCAACGGGAA AGAATACAAATGTAAAGTCTCTAAC AAGGCTCTCCCAGCACCAATCGAGA AAACCATTAGCAAGGCCAAAGGAC AGCCCCGCGAGCCACAAGTGTATAC CCTGCCACCTAGCCGCGAGGAAATG ACAAAGAATCAAGTCTCTCTGACCT GTCTCGTGAAGGGGTTTTACCCCAG CGACATTGCCGTCGAGTGGGAGTCT AACGGACAACCCGAAAACAATTATA AGACAACCCCACCTGTCCTGGACAG CGACGGCTCATTTTTTCTCTACTCTA AACTCACCGTGGATAAGTCCAGATG GCAACAGGGAAATGTGTTCAGCTGC AGCGTGATGCATGAAGCTCTCCACA ATCATTATACCCAGAAAAGCCTGAG CTTGTCTCCCGGCAAAGGTGGCGGA GGACAGGTTCAGTTGCAAGAGTCTG GACCTGGCCTCGTGAAGCCTTCTGA GACACTGAGCCTGACCTGTACCGTG TCTGGCGGCTCCATCTCCTCCAGCTC TTACTTCTGGGGCTGGATCAGACAG CCTCCAGGCAAGTGCCTCGAGTGGA TCGGCAACATCTACTACTCCGGCTC CAGCAACTACAATCCTAGCCTGAAG TCCCGCGTGACAATCTCTGTGGATA

				CCTCTAAGAACCAGTTTAGCCTCAA GCTGTCCAGCGTGACCGCCGCTGAT ACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGAC TGCCCAGAGGCGACCGGGATGCTTT CGATATTTGGGGACAAGGCACAATG GTCACCGTTTCTAGCGGAGGCGGTG GCCAAGGTGGCGGAGGCCAAGGCG GCGGTGGTCAAGATATTGTGATGAC ACAGAGCCCCTCTAGCCTGAGCGCT TCCGTGGGAGATCGCGTGACCATTA CCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAG CAATTACCTGGCCTGGTATCAACAA AAGCCTGGGAAAGTCCCTAAGCTCC TCATCTACGCCGCTTCCACACTGCA GAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGT GGATCCGGCAGCGGAACCGACTTTA CTCTGACTATCTCCAGCCTGCAGCC AGAAGATTTCGCTACCTATTACTGC CAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCA CCTTTGGCTGCGGAACTAAGGTCGA GATCAAGAGCGGAGGTGGTGGACA AGAGGTCCAGTTGGTCGAGTCAGGT GGCGGCTTGGTCCAACCAGGTGGAA GCCTGAAACTGAGCTGCGCCGCTTC TGGGTTTACTTTTAACAAATATGCTA TGAACTGGGTTCGCCAGGCACCTGG AAAAGGCATGGAATGGGTTGCCAG AATCCGCAGCAAGTATAACAATTAT GCCACCTATTATGCCGATGCTGTCA AGGATCGGTTCACCATCAGCAGGGA CGATAGCAAGAATACCCTCTATCTC CAAATGAACAATCTCAAGACAGAG GACACAGCAGTGTACTATTGTGTTC GCGCTGGCAACTTTGGCAGCAGCTA CATCAGCTACTTCGCTTACTGGGGC

				CAAGGGACACTTGTGACCGTTAGCA GCGGAGGCGGAGGACAAGGTGGCG GAGGACAAGGCGGAGGTGGACAGC AGACAGTTGTGACCCAAGAGCCTTC TCTGACTGTGTCACCAGGCGGCACC GTGACAATTACATGCGGAAGTTCCA CAGGCGCCGTGACCAGCGGCAATTA TCCTAACTGGATTCAGAAAAAACCT GGACAGGCCCCAAGAGGCCTGATTG GAGGCACCAAATTTCTCGCTCCCGG CACTCCTGCTCGGTTCTCTGGTAGTC TTGAAGGCGGAAAAGCTGCCCTGAC TCTCTCTGGCGTGCAACCCGAAGAT GAAGCTGAATATTACTGCGTCCTCT ACTATAGCAATCGCTGGGTTTTCGG AAGCGGCACCAAGCTCACTGTCCTC TGA
1071.	CH3 15-E11_1_VAG_CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L clipopt_DI, AMG305 - нуклеотидная последовательность	Искусственная	na	CAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCG CCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTC TGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCT GGCTACACCTTTACCAACTACTGGA TGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGG CCAGTGTTTGGAGTGGATGGGCAAT ATCGCTTACGGCGTGGCCGGCACCA ACTACAACCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACAATGACCGTGGACACCTCC TCCTCCACCGCCTACATGGAACTGT CCCGGCTGAGATCTGACGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCACCAGATAC TTCTACGTGATGGACTACTGGGGCC AGGGCACCCTGGTTACAGTTTCTTCT GGCGGCGGAGGACAAGGCGGAGGT GGTCAAGGTGGTGGCGGACAGGAT ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA GCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAG

				AGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGC
				CAGGACATCTCCAACTACCTGAACT
				GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGT
				GCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
				TCTCGGCTGCACTCTGGCGTGCCCTC
				TAGATTTTCTGGCTCCGGCTCTGGCA
				CCGACTTTACCCTGACAATCTCCAG
				CCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACC
				TACTACTGTGTGCAGTACGCCCAGT
				TTCCTCTGACCTTCGGCTGTGGCACC
				AAGGTGGAAATCAAGTCTGGAGGC
				GGAGGCCAAGAGGTGCAGCTGGTG
				GAGTCCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC
				CCGGCGGCTCCCTGAAGCTGTCCTG
				CGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCAAC
				AAGTACGCCATGAACTGGGTGAGGC
				AGGCCCCCGGCAAGGGCATGGAGT
				GGGTGGCCAGGATCAGGTCCAAGTA
				CAACAACTACGCCACCTACTACGCC
				GACGCCGTGAAGGACAGGTTCACCA
				TCTCCAGGGACGACTCCAAGAACAC
				CCTGTACCTGCAGATGAACAACCTG
				AAGACCGAGGACACCGCCGTGTACT
				ACTGCGTGAGGGCCGGCAACTTCGG
				CTCCTCCTACATCTCCTACTTCGCCT
				ACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGAC
				CGTGTCCTCCGGCGGCGGCGGCCAA
				GGCGGCGGCGGCCAAGGCGGCGGC
				GGCCAACAGACCGTGGTGACCCAGG
				AGCCCTCCCTGACCGTGTCCCCCGG
				CGGCACCGTGACCATCACCTGCGGC
				TCCTCCACCGGCGCCGTGACCTCCG
				GCAACTACCCCAACTGGATCCAGAA
				GAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGGG
				CCTGATCGGCGGCACCAAGTTCCTG

				GCCCCCGGCACCCCCGCCAGGTTCT
				CCGGCTCCCTGGAGGGCGGCAAGGC
				CGCCCTGACCCTGTCCGGCGTGCAG
				CCCGAGGACGAGGCCGAGTACTACT
				GCGTGCTGTACTACTCCAACAGGTG
				GGTGTTCGGCTCCGGCACCAAGCTG
				ACCGTCCTAGGCGGAGGCGGCTGCC
				CTCCTTGTCCTGCTCCTGAATTGCTC
				GGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTTCC
				TCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATG
				ATCTCTCGTACGCCTGAAGTGACCT
				GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGA
				GGAACCCGAAGTGAAGTTCAATTGG
				TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA
				ACGCCAAGACAAAGCCCTGCGAGG
				AACAGTACGGCTCCACCTACAGATG
				CGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCAC
				CAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGT
				ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC
				CCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACC
				ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTA
				GAGAGCCCCAGGTTTACACCCTGCC
				TCCAAGCAGAGAAGAGATGACCAA
				GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
				GTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATA
				TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGG
				ACAGCCCGAGAACAACTACAAGAC
				CACACCTCCTGTGCTGGACTCCGAC
				GGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCT
				GACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAG
				CAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCG
				TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCA
				CTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTG
				TCCCCTGGAAAAGGAGGCGGAGGA
				CAAGGCGGAGGTGGTCAAGGTGGT

				GGTGGCCAAGGCGGAGGCGGACAA
				GGCGGCGGAGGACAAGGTGGCGGT
				GGACAGTGTCCTCCATGTCCAGCAC
				CTGAGCTTCTCGGAGGCCCTTCTGT
				GTTTCTGTTCCCACCTAAGCCAAAG
				GATACACTCATGATCAGCCGCACAC
				CTGAAGTCACATGTGTCGTCGTGGA
				TGTCTCTCATGAAGAACCAGAAGTC
				AAGTTTAATTGGTATGTCGATGGCG
				TCGAGGTCCACAATGCTAAGACCAA
				GCCTTGTGAAGAACAATATGGCAGC
				ACCTATCGCTGTGTGTCTGTCCTGAC
				CGTCCTGCATCAAGACTGGCTCAAT
				GGGAAAGAATACAAATGCAAAGTC
				TCTAACAAAGCTCTGCCCGCACCAA
				TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCTAA
				AGGACAGCCTCGCGAGCCTCAAGTG
				TATACCCTGCCACCTTCTCGCGAGG
				AAATGACAAAAAATCAAGTCTCCCT
				CACCTGTCTCGTGAAGGGATTCTAT
				CCCAGCGACATTGCCGTCGAGTGGG
				AGTCTAATGGCCAGCCTGAAAACAA
				TTATAAGACAACCCCACCTGTCCTG
				GACAGCGACGGCTCATTTTTTCTCTA
				CTCTAAACTCACCGTGGATAAGAGC
				CGGTGGCAACAGGGAAATGTGTTCA
				GCTGTAGCGTGATGCATGAAGCTCT
				CCACAACCATTATACACAGAAGAGT
				CTGAGCCTGTCTCCTGGCAAAGGCG
				GCGGAGGACAGGTGCAACTCCAGG
				AATCCGGGCCAGGGTTGGTGAAACC
				CAGCGAGACACTGTCTCTGACTTGC
				ACTGTTTCTGGTGGCTCCATTTCCTC
				TAGCTCTTACTTCTGGGGTTGGATAC
				GGCAACCACCTGGGAAGTGTCTCGA

				ATGGATTGGTAACATCTACTATAGT
				GGATCCTCCAACTACAATCCCAGCC
				TGAAGAGTCGTGTGACTATCAGCGT
				TGACACCTCAAAGAATCAGTTCTCC
				CTTAAGCTGAGTTCCGTGACAGCAG
				CAGATACAGCCGTCTACTACTGTGC
				TCGACTTCCTAGGGGAGATCGGGAT
				GCCTTCGACATTTGGGGTCAGGGTA
				CGATGGTAACAGTGTCTAGTGGAGG
				CGGAGGTCAAGGCGGCGGAGGCCA
				AGGAGGAGGCGGACAAGATATCGT
				GATGACCCAGAGCCCATCAAGCCTG
				AGTGCTAGCGTTGGGGACAGGGTCA
				CTATCACTTGCAGAGCCTCACAGGG
				GATTTCCAACTATCTGGCCTGGTATC
				AGCAGAAACCTGGCAAGGTCCCCAA
				ACTCCTGATATATGCTGCAAGCACG
				CTGCAAAGCGGGGTACCCTCTCGCT
				TTTCTGGGTCTGGCTCTGGCACAGA
				CTTTACCCTGACCATCTCCAGTTTGC
				AGCCTGAGGACTTTGCCACCTACTA
				TTGCCAGCAGTCCTACTCAACACCC
				TTCACCTTTGGCTGTGGCACCAAGG
				TGGAGATCAAATCCGGAGGCGGAG
				GACAAGAAGTCCAGCTGGTTGAAAG
				TGGTGGCGGATTGGTTCAGCCAGGC
				GGCTCTCTGAAGCTGTCTTGTGCTGC
				CTCCGGCTTCACCTTCAACAAATAC
				GCCATGAATTGGGTTCGACAAGCCC
				CAGGCAAAGGCATGGAATGGGTCG
				CCCGGATCAGATCCAAGTACAACAA
				CTACGCTACCTACTACGCCGACGCC
				GTGAAGGACCGGTTCACCATCTCCA
				GAGATGACTCCAAGAACACCCTGTA
				CCTGCAGATGAACAACCTCAAGACC

				GAGGATACCGCCGTCTATTACTGTG TCAGAGCCGGCAACTTCGGCTCCTC CTACATCTCCTACTTCGCCTACTGGG GCCAGGGAACCCTTGTGACAGTCTC TAGTGGCGGTGGTGGTCAAGGTGGT GGCGGCCAAGGCGGTGGCGGACAA CAAACAGTGGTCACCCAAGAGCCTA GCCTGACCGTTTCTCCTGGCGGCAC CGTGACCATCACATGCGGATCTTCT ACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACT ACCCCAATTGGATCCAGAAGAAGCC AGGCCAGGCTCCTAGAGGACTGATC GGCGGCACAAAGTTTCTGGCTCCCG GCACTCCCGCCAGATTTTCTGGATCT CTGGAAGGCGGCAAGGCTGCTCTGA CATTGTCTGGCGTCCAGCCAGAGGA TGAGGCCGAGTACTATTGCGTGCTG TACTACTCCAACAGATGGGTGTTCG GCTCCGGCACCAAGCTGACAGTCCT ATGA
1072.	MS 83-C2 CC x I2L x scFc x EP 71-A5 CC x I2L (G4S)3 - COMBI#11 (A8P) - нуклеотидная последовательность	Искусственная	na	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTG GCGGAGTTGTGCAGCCTGGCAGATC CCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCC GGCTTCACCTTCTCCTCTTATGGAAT GGGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGC AAATGTTTGGAATGGGTCGCCGTGA TCTCCTACGAGGCCTCCAACAAGTA CTACGCCGAGGCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCCAGAGACAACTCC AAGAACACCCTGTACCTGCAGATGA ACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCTAGAGAGGGC GCCCATTTCGGCTCCGGCTCTTACTA CCCTCTGTACTACTACTACGCTATGG ACGTGTGGGGCCAGGGCACCACAGT

				GACAGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGA AGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTG GTGGTTCTGAAATCGTGCTGACCCA GTCTCCTGGCACACTGTCTTTGAGCC CTGGCGAGAGAGCTACCCTGAGCTG TAGAGCCTCTCAGTCCGTGTCCTCCT CTTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCCAGGCTCCTAGACTGTTG ATCTACGGCGCCTCCATCAGAGCCA CAGGCATCCCTGATAGATTCTCCGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACC CTGACAATCTCTCGGCTGGAACCCG AGGACTTTGCTGTGTACTATTGCCA GCAGTACGGCAGCTCCCCTATCTTC ACCTTTGGCTGCGGCACCAAGGTGG AAATCAAGTCCGGGGGCGGAGGCTC CGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGC GGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCT CCCTGAAGCTGTCCTGCGCCGCCTC CGGCTTCACCTTCAACAAGTACGCC ATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GCAAGGGCATGGAGTGGGTGGCCA GGATCAGGTCCAAGTACAACAACTA CGCCACCTACTACGCCGACGCCGTG AAGGACAGGTTCACCATCTCCAGGG ACGACTCCAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGAACAACCTGAAGACCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGCGTG AGGGCCGGCAACTTCGGCTCCTCCT ACATCTCCTACTTCGCCTACTGGGG CCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCC TCCGGCGGCGGCGGCTCCGGCGGCG GCGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCCCA GACCGTGGTGACCCAGGAGCCCTCC CTGACCGTGTCCCCCGGCGGCACCG

				TGACCATCACCTGCGGCTCCTCCAC
				CGGCGCCGTGACCTCCGGCAACTAC
				CCCAACTGGATCCAGAAGAAGCCCG
				GCCAGGCCCCCAGGGGCCTGATCGG
				CGGCACCAAGTTCCTGGCCCCCGGC
				ACCCCCGCCAGGTTCTCCGGCTCCC
				TGGAGGGCGGCAAGGCCGCCCTGAC
				CCTGTCCGGCGTGCAGCCCGAGGAC
				GAGGCCGAGTACTACTGCGTGCTGT
				ACTACTCCAACAGGTGGGTGTTCGG
				CTCCGGCACCAAGCTGACCGTGCTA
				GGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGT
				GGAAGCGGAGGCGGTGGATCTGAC
				AAGACCCACACATGTCCTCCATGTC
				CCGCCCCTGAACTGCTAGGCGGACC
				TAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAG
				CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCC
				GTACGCCCGAAGTGACCTGCGTGGT
				GGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCT
				GAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG
				ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA
				AGACCAAGCCCTGCGAGGAACAGT
				ACGGCAGCACCTACAGATGCGTGTC
				CGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAC
				TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT
				GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC
				TGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGC
				AAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAG
				CCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTA
				GCCGGGAAGAGATGACCAAGAACC
				AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAA
				GGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC
				GTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAG
				CCCGAGAACAACTACAAGACCACCC
				CCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTC

				ATTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCG
				TGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGG
				GCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT
				GCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC
				ACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTC
				CCGGGAAAGGCGGCGGAGGATCTG
				GCGGAGGCGGATCTGGGGGCGGAG
				GAAGTGGGGGAGGGGGAAGCGGAG
				GGGGAGGCTCAGGGGGGGGAGGAT
				CCGATAAGACCCACACCTGTCCCCC
				TTGCCCTGCCCCTGAACTGCTGGGA
				GGCCCTAGCGTGTTCCTGTTCCCCCC
				AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC
				AGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG
				TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA
				CCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAC
				GTGGACGGCGTGGAAGTGCACAAC
				GCCAAGACCAAGCCCTGCGAGGAA
				CAGTACGGCAGCACCTACAGATGCG
				TGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA
				GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA
				CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC
				CTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCA
				TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG
				CGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCC
				CCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAG
				AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCG
				TGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT
				CGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG
				CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC
				ACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACG
				GCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTG
				ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGC
				AGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGT
				GATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC

				TACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGA GCCCCGGCAAAGGTGGAGGCGGAT CTGGCGGTGGCGGGAGTGGAGGAG GAGGCAGCCAGGTGCAGCTGATGG AATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCC TGGCAGATCCCTGAGACTGTCTTGT GCCGCCTCCGGCTTCACCTTCAGCC GGTACTATATGCACTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAGTGTCCTGAATGG GTTGCCGTGATCTGGCACGACGGCT CCAACAAGTACTACGCCGACTCCGT GAAGGGCAGATTCACCATCTCTCGG GACAACTCCAAGAACACCCTGTACC TGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGTGCT AGAGAGGCCCCTTCTCTGGCCTATT GGGGACAGGGAACACTGGTCACAG TGTCCTCTGGCGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGTAGCGGAGGCGGTGG ATCTGAGATCGTGATGACCCAGTCT CCTGGCACACTGTCTCTGAGCCCTG GCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGTAG AGCCTCTCAGTCCGTGTCCTCCTCCT ACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCC AGGCCAGGCTCCTCGGCTGTTGATC TACGGCGCTTCCTCTAGAGCCACAG GCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTC TGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTG ACCATCTCCAGACTGGAACCCGAGG ACTTTGCTGTGTACTATTGCCAGCA GTACGGCTCCTCCATCACCTTCGGCT GTGGCACCAGGCTGGAAATCAAGTC TGGAGGCGGAGGATCTGAAGTCCAG CTGGTTGAAAGTGGTGGCGGATTGG TTCAGCCAGGCGGCTCTCTGAAGCT

				GTCTTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCT TCAACAAATACGCCATGAATTGGGT TCGACAAGCCCCAGGCAAAGGCATG GAATGGGTCGCCCGGATCAGATCCA AGTACAACAACTACGCTACCTACTA CGCCGACGCCGTGAAGGACCGGTTC ACCATCTCCAGAGATGACTCCAAGA ACACCCTGTACCTGCAGATGAACAA CCTCAAGACCGAGGATACCGCCGTC TATTACTGTGTCAGAGCCGGCAACT TCGGCTCCTCCTACATCTCCTACTTC GCCTACTGGGGCCAGGGAACCCTTG TGACAGTCTCTAGTGGCGGTGGTGG TAGTGGTGGTGGCGGCTCAGGCGGT GGCGGATCTCAAACAGTGGTCACCC AAGAGCCTAGCCTGACCGTTTCTCC TGGCGGCACCGTGACCATCACATGC GGATCTTCTACCGGCGCTGTGACCT CCGGCAACTACCCCAATTGGATCCA GAAGAAGCCAGGCCAGGCTCCTAG AGGACTGATCGGCGGCACAAAGTTT CTGGCTCCCGGCACTCCCGCCAGAT TTTCTGGATCTCTGGAAGGCGGCAA GGCTGCTCTGACATTGTCTGGCGTC CAGCCAGAGGATGAGGCCGAGTACT ATTGCGTGCTGTACTACTCCAACAG ATGGGTGTTCGGCTCCGGCACCAAG CTGACAGTCCTATGA
1073.	MS 83-C2 CC x I2L x scFc x EP 71-A5 CC x I2L (G4S)3 - COMBI#11 (A8P)	Искусственная	Aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMGWVRQAPGKCLEWVAVI SYEASNKYYAEAVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAH FGSGSYYPLYYYYAMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP GTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA

				WYQQKPGQAPRLLIYGASIRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPIFTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDS KNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRAG NFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQK KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLY YSNRWVFGSGTKLTVLGGGGSGGGG SGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSQVQLMESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSRYYMHWVRQ APGKCPEWVAVIWHDGSNKYYADSV

				KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREAPSLAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGMEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTL YLQMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGS SYISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTV TITCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNR WVFGSGTKLTVL
1074.	CL1 9-G4 CC x6H10.09 x scFc xFL 4-E9 CC x6H10.09 - нуклеотидная последовательность	Искусственная	na	CAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCG CCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTC TGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCT GGCTACACCTTTACCGACTACTACA TGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGG CCAGTGTTTGGAATGGATGGGCTGG ATCAACCCCAACTCTGGCGGCCCTA ATTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCAGAGACACCTCC ATCTCCACCGCTCACATGGAACTGT CCCGGCTGAGATCTGACGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGAGAAAAG CACGCTGTGGCCGGCATCGGCTTCG ATTATTGGGGACAGGGCACCCTGGT CACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGA TCTGGTGGTGGTGGATCTGGCGGCG GAGGCTCTGATATCCAGATGACCCA GTCTCCTTCCTCCGTGTCTGCCTCTG

				TGGGCGACAGAGTGACAATCACCTG
				TCAGGCCAGCCAGGACATCTCCAAC
				TACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGC
				CCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGAT
				CTACGCTGCCTCCTCTCTGGAATCTG
				GCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCT
				GGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGA
				CAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGA
				CTTCGCCACCTACTACTGTCAGCAG
				GCCAACAGCTTCCCTCTGACCTTTG
				GCTGTGGCACCAAGGTGGACATCAA
				GTCTGGTGGCGGCGGTTCCGAAGTC
				CAGCTGGTTGAAAGTGGTGGCGGAT
				TGGTTCAGCCAGGCGGCTCTCTGAA
				GCTGTCTTGTGCTGCCTCCGGCTTCA
				CCTTCAACAAATACGCCATGAATTG
				GGTTCGACAAGCCCCAGGCAAAGGC
				ATGGAATGGGTCGCCCGGATCAGAT
				CCAAGTACAACAACTACGCTACCTA
				CTACGCCGACGCCGTGAAGGACCGG
				TTCACCATCTCCAGAGATGACTCCA
				AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAA
				CAACCTCAAGACCGAGGATACCGCC
				GTCTATTACTGTGTCAGAGCCGGCA
				ACTTCGGCTCCTCCTACATCTCCTAC
				TTCGCCTACTGGGGCCAGGGAACCC
				TTGTGACAGTCTCTAGTGGCGGTGG
				TGGTAGTGGTGGTGGCGGCTCAGGC
				GGTGGCGGATCTCAAACAGTGGTCA
				CCCAAGAGCCTAGCCTGACCGTTTC
				TCCTGGCGGCACCGTGACCATCACA
				TGCGGATCTTCTACCGGCGCTGTGA
				CCTCCGGCAACTACCCCAATTGGAT
				CCAGAAGAAGCCAGGCCAGGCTCCT
				AGAGGACTGATCGGCGGCACAAAG

				TTTCTGGCTCCCGGCACTCCCGCCA GATTTTCTGGATCTCTGGAAGGCGG CAAGGCTGCTCTGACATTGTCTGGC GTCCAGCCAGAGGATGAGGCCGAGT ACTATTGCGTGCTGTACTACTCCAA CAGATGGGTGTTCGGCTCCGGCACC AAGCTGACAGTCCTAGGCGGCGGAG GATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAG GCGGTGGATCTGACAAGACCCACAC ATGTCCTCCATGTCCCGCCCCTGAA CTGCTAGGCGGACCTAGCGTGTTCC TGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCAGCCGTACGCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCT GCGAGGAACAGTACGGCAGCACCT ACAGATGCGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGC AAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGA GAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTAT ACCCTGCCCCCTAGCCGGGAAGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACA GCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCC AAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTG CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGT

				CCCTGTCTCCCGGGAAAGGCGGCGG AGGATCTGGCGGAGGCGGATCTGGG GGCGGAGGAAGTGGGGGAGGGGGA AGCGGAGGGGGAGGCTCAGGGGGG GGAGGATCCGATAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGCCCTGCCCCTGAACTG CTGGGAGGCCCTAGCGTGTTCCTGT TCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCC ACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAA TTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCCTGCG AGGAACAGTACGGCAGCACCTACA GATGCGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA AGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGA AAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATAC CCTGCCCCCCAGCCGGGAAGAGATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACA GCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCC AAGCTGACAGTGGACAAGTCTAGAT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTG CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGT CCCTGAGCCCCGGCAAAGGTGGAGG CGGATCTGGCGGTGGCGGGAGTGGA GGAGGAGGCAGCCAGGTGACTCTG AAAGAATCCGGTCCCACTCTCGTCA

				AGCCTACCGAAACTCTGACCCTGAC
				GTGTACTGTCAGTGGGTTTTCCTTCA
				GGAATGCACGAATGGGTGTAAGCTG
				GATACGCCAACCACCTGGCAAATGC
				CTGGAATGGCTCGCTCACATCTTCA
				GCAATGACGAGAAGTCCTATTCTAC
				CTCCCTGAAATCCCGGTTGACCATTT
				CCAAGGATACGAGCAAGTCTCAGGT
				TGTGCTGACCATGACCAACATGGAT
				CCCGTGGATACAGCCACCTACTTCT
				GTGCTCGTGTTCCCGAGTATAGCTCT
				GGCTGGTATCGGTTTGACTACTGGG
				GACAGGGCACATTGGTGACAGTATC
				TTCAGGAGGCGGCGGGTCAGGTGGC
				GGAGGATCAGGCGGTGGTGGTTCTG
				ACATTCAGATGACTCAGAGCCCATC
				AAGTCTGAGTGCCAGTGTTGGAGAT
				AGAGTGACCATCAGTTGCAGAGCCT
				CTCAGTCTATCAGGAGCTACCTTAA
				CTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAA
				GCTCCTAAGCTGCTGATCTACGCAA
				CTAGCAGCCTTCAAGGAGGGGTGCC
				ATCCCGCTTTAGTGGGTCAGGATCT
				GGCACTGACTTTACCCTCACAATCA
				GCTCCTTGCAACCTGAGGACTTTGC
				CACCTACTACTGCCAGCAGTCCTAT
				TCCACACCCTTCACATTCGGGTGTG
				GGACAAAGGTCGAGATTAAGTCCGG
				AGGCGGAGGATCTGAAGTGCAGCTG
				GTTGAATCTGGCGGCGGATTGGTTC
				AGCCTGGCGGATCTCTGAAGCTGTC
				TTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCA
				ACAAATACGCCATGAACTGGGTCCG
				ACAGGCCCCTGGCAAAGGCATGGA
				ATGGGTCGCCCGGATCAGATCCAAG

				TACAACAACTACGCTACCTACTACG CCGACGCCGTGAAGGACCGGTTCAC CATCTCCAGAGATGACTCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACAACC TCAAGACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGTCAGAGCCGGCAACTTC GGCTCCTCCTACATCTCCTACTTCGC CTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTC ACAGTTAGTTCAGGTGGCGGTGGAT CAGGCGGCGGAGGTTCTGGTGGCGG AGGCTCTCAAACAGTGGTCACCCAA GAGCCTAGCCTGACCGTTTCTCCTG GCGGCACCGTGACCATCACCTGTGG ATCTTCTACCGGCGCTGTGACCTCC GGCAACTACCCCAATTGGATCCAGA AGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGAGG ACTGATCGGAGGCACCAAGTTTCTG GCTCCCGGCACTCCTGCCAGATTCT CCGGTTCTCTGGAAGGCGGAAAGGC CGCTCTGACATTGTCTGGCGTGCAG CCTGAGGATGAGGCTGAGTACTACT GCGTGCTGTACTACTCCAACAGATG GGTGTTCGGCTCCGGCACCAAGCTG ACAGTGCTT
1075.	MS 15-B12 CC x4F10.03 I2M xscFc xCH3 15-E11 CC x4F10.03 I2M - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA

				PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGTSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP

				GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGTSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGSGTKLTVL
1076.	MS 15-B12 CC x I2L x scFc xCH3 15-E11 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV

				DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS
				VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
				APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
				MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
				NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
				LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
				HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG
				GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP
				PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
				TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
				GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV
				LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
				PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
				MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
				NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
				LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
				HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG
				GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC
				KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE
				WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM
				TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC
				ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG
				GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS
				VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP
				GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS
				GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ
				FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES
				GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
				INWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNY
				ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQ
				MNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYIS
				YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS
				GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT
				CGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP
				RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA

				ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
1077.	MS 15-B12 CC x I2C x scFc xCH3 15-E11 CCx I2C0 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS

				VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVL
1078.	MS 15-B12 CC x I2L x scFc x CH3 15-E11 CC x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT

				KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGMEWVARIRSKYNNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTLYLQMNNLKTE DTAVYYCVRAGNFGSSYISYFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWIQKKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLEGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLYYSNRWVFGSGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG

				GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVL
1079.	MS 15-B12 CC x I2M2 x scFc x CH3 15-E11 CC x I2M2 - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT

				CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVREAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRNANFGTSYIS YFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT

				CGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
1080.	MS 15-B12 CC x I2M2 x scFc x CH3 15-E11 x I2L - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNI YYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAINWVREAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRNANFGTSYISYFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

				RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCLE WMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVTM TVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYC ATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGMEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYL QMNNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSY ISYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTI TCGSSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRW VFGSGTKLTVL
1081.	Убиквитин	Искусственная	Aa	MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVK AKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGR TLSDYNIQKESTLHLVLRLRGG
1082.	HSP70-1	Искусственная	Aa	AAAIGIDLGTTYSCVGVFQHGKVEIIA NDQGNRTTPSYVAFTDTERLIGDAAK NQVALNPQNTVFDAKRLIGRKFGDPV VQSDMKHWPFQVINDGDKPKVQVSY

				KGETKAFYPEEISSMVLTKMKEIAEA YLGYPVTNAVITVPAYFNDSQRQATK DAGVIAGLNVLRIINEPTAAAIAYGLD RTGKGERNVLIFDLGGGTFDVSILTID DGIFEVKATAGDTHLGGEDFDNRLVN HFVEEFKRKHKKDISQNKRAVRRLRT ACERAKRTLSSSTQASLEIDSLFEGIDF YTSITRARFEELCSDLFRSTLEPVEKAL RDAKLDKAQIHDLVLVGGSTRIPKVQ KLLQDFFNGRDLNKSINPDEAVAYGA AVQAAILM
1083.	бета-2-микроглобулин	Искусственная	Aa	MIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNC YVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHS DLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEY ACRVNHVTLSQPKIVKWD
1084.	Домен SAND	Искусственная	Aa	DMEIAYPITCGESKAILLWKKFVCPGI NVKCVKFNDQLISPKHFVHLAGKSTL KDWKRAIRLGGIMLRKMMDSGQIDF YQHDKVCSNTCR
1085.	Зеленый флуоресцентный белок (GFP)	Искусственная	Aa	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHK FSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTFTYGVQCFSRYPDHMK RHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGN YKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKE DGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQ KNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSK DPNEKRDHMVLLEFVTAAGITHGMD ELYK
1086.	Домен VHH антитела ламы	Искусственная	Aa	QVQLQESGGGLVQAGDSLKLSCEASG DSIGTYVIGWFRQAPGKERIYLATIGR NLVGPSDFYTRYADSVKGRFAVSRDN AKNTVNLQMNSLKPEDTAVYYCAAK TTTWGGNDPNNWNYWGQGTQVTVS S

1087.	Домен PSI из Met-рецептора	Искусственная	Aa	GSAMGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCG WCHDKCVRSEECLSGTWTQQICL
1088.	Домен фибронектина типа III из тенасцина	Искусственная	Aa	RLDAPSQIEVKDVTDTTALITWFKPLA EIDGIELTYGIKDVPGDRTTIDLTEDEN QYSIGNLKPDTEYEVSLISRRGDMSSN PAKETFTT
1089.	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Искусственная	Aa	APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLL NLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEP TCLQTRLELYKQGLRGSLTKLKGPLT MMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFES FKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE
1090.	Интерлейкин-4	Искусственная	Aa	HKCDITLQEIIKTLNSLTEQKTLCTELT VTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQF YSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLIR FLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQ STLENFLERLKTIMREKYSKCSS
1091.	Эктодомен CD137L	Искусственная	Aa	DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLID GPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDT KELVVAKAGVYYVFFQMELRRVVAG EGSGSVSLALHLMPLRSAAGAAALAL TVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSA GQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGAT VLGLFRVTPEIPA
1092.	Интерлейкин-2	Искусственная	Aa	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNG INNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
1093.	Связывающий PD-1 домен из лиганда 1 программируемой клеточной смерти 1 (PDL1)	Искусственная	Aa	AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFP VEKELDLAALIVYWEMEDKNIIQFVH GEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLG NAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGG ADYKRITVKVNAPYAAALEHHHH

	человека			
1094.	Tim-3 (AS 24-130)	Искусственная	Aa	SEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIK
1095.	MiniSOG	Искусственная	Aa	MEKSFVITDPRLPDNPIIFASDGFLELTEYSREEILGRNGRFLQGPETDQATVQKIRDAIRDQREITVQLINYTKSGKKFWNLLHLQPMRDQKGELQYFIGVQLDGEFIPNPLLG
1096.	A(EAAAK)4ALEA(EAAAK)4A	Искусственная	Aa	AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKALEAEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKA
1097.	(PA)25P	Искусственная	Aa	PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP
1098.	SpyCatcher	Искусственная	Aa	VTTLSGLSGEQGPSGDMTTEEDSATHIKFSKRDEDGRELAGATMELRDSSGKTISTWISDGHVKDFYLYPGKYTFVETAAPDGYEVATAITFTVNEQGQVTVNGEATKGDAHT
1099.	SpyTag	Искусственная	Aa	VPTIVMVDAYKRYK
1100.	DogTag	Искусственная	Aa	DIPATYEFTDGKHYITNEPIPPK
1101.	SnoopTagJr	Искусственная	Aa	KLGSIEFIKVNK
1102.	MS 15-B12 CC x G4S3x heFc(A) x G4S3 x CH3 15-E11 CC	Искусственная	Aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKCLEWIGNIYYSGSSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPRGDRDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

				SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGCGT KVEIKSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYS DLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQDSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYWMNWVRQAPGQCL EWMGNIAYGVKGTNYNQKFQGRVT MTVDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYY CATRYFYVMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCVQYAQ FPLTFGCGTKVEIK
1103.	6H10-09 x G4S3 x heFc(B) x GS3×6H10.09	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGMEWVAR IRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDD SKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCVRA GNFGSSYISYFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWIQ KKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLEGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL YYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG

				KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGMEWVARIRSKYNNYA TYYADAVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NNLKTEDTAVYYCVRAGNFGSSYISY FAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCG SSTGAVTSGNYPNWIQKKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLEGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLYYSNRWVFG SGTKLTVL
1104.	CL1 9-G4 scFab8 x G4S x I2Ccc x G4 x scFc x G4 x FL 4-E9 scFab8 xG4S xI2Ccc - полная последовательность	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTF GPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECSGGGGSEVQLVESG

				GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGCGTKLTVLGGGGDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGQVTLKESGP TLVKPTETLTLTCTVSGFSFRNARMG VSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNM DPVDTATYFCARVPEYSSGWYRFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

				NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSI RSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQ GGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
1105.	CL1 9-G4 scFab8 - HCDR1	Искусственная	Aa	DYYMH
1106.	CL1 9-G4 scFab8 - HCDR2	Искусственная	Aa	WINPNSGGPNYAQKFQG
1107.	CL1 9-G4 scFab8 - HCDR3	Искусственная	Aa	EKHAVAGIGFDY
1108.	CL1 9-G4 scFab8 - LCDR1	Искусственная	Aa	QASQDISNYLN
1109.	CL1 9-G4 scFab8 - LCDR2	Искусственная	Aa	AASSLES
1110.	CL1 9-G4 scFab8 - LCDR3	Искусственная	Aa	QQANSFPLT

1111.	CL1 9-G4 scFab8 - VH	Искусственная	Aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGPNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAHMELSRLRSDDTAVYYCAREK HAVAGIGFDYWGQGTLVTVSS
1112.	CL1 9-G4 scFab8 - VL	Искусственная	Aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPLTFGPGTKVDIK
1113.	CL1 9-G4 scFab8 - CH1	Искусственная	Aa	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
1114.	CL1 9-G4 scFab8 - CLK	Искусственная	Aa	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
1115.	FL 4-E9 scFab8 - HCDR1	Искусственная	Aa	NARMGVS
1116.	FL 4-E9 scFab8 - HCDR2	Искусственная	Aa	HIFSNDEKSYSTSLKS
1117.	FL 4-E9 scFab8 - HCDR3	Искусственная	Aa	VPEYSSGWYRFDY
1118.	FL 4-E9 scFab8 - LCDR1	Искусственная	Aa	RASQSIRSYLN
1119.	FL 4-E9 scFab8 - LCDR2	Искусственная	Aa	ATSSLQG
1120.	FL 4-E9 scFab8 - LCDR3	Искусственная	Aa	QQSYSTPFT
1121.	FL 4-E9 scFab8 - VH	Искусственная	Aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTVSGF SFRNARMGVSWIRQPPGKALEWLAHI FSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYFCARVPEYSS

				GWYRFDYWGQGTLVTVSS
1122.	FL 4-E9 scFab8 - VL	Искусственная	Aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQ SIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSL QGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVEIK
1123.	FL 4-E9 scFab8 - CH1	Искусственная	Aa	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
1124.	FL 4-E9 scFab8 - CLK	Искусственная	Aa	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
1125.	(G4S)8 - линкер	Искусственная	Aa	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGS
1126.	CD3 F2B - HCDR1	Искусственная	Aa	DYAMH
1127.	CD3 F2B - HCDR2	Искусственная	Aa	GISWNSGSIGYADSVKG
1128.	CD3 F2B - HCDR3	Искусственная	Aa	DSRGYGDYRLGGAY
1129.	F2B-LCDR1 CD3	Искусственная	Aa	RASQSVSSNLA
1130.	F2B-LCDR2 CD3	Искусственная	Aa	GASTRAT
1131.	F2B-LCDR3 CD3	Искусственная	Aa	QQYNNWPWT
1132.	F2B-VH CD3	Искусственная	Aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG FTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGI SWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRG YGDYRLGGAYWGQGTLVTVSS
1133.	CD3 F2B- VL	Искусствен	Aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ

		ная		SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEI K
1134.	CD3 F2B scFab8 - CH1	Искусственная	Aa	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
1135.	CD3 F2B scFab8 - CLK	Искусственная	Aa	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
1136.	CD3 FJan - HCDR1	Искусственная	Aa	TYAMN
1137.	CD3 FJan - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYAASVKK
1138.	CD3 FJan - HCDR3	Искусственная	Aa	HGNFGNSYVSWFAY
1139.	CD3 FJan-LCDR1	Искусственная	Aa	RSSTGAVTTSNYAN
1140.	CD3 FJan-LCDR2	Искусственная	Aa	GTNKRAP
1141.	CD3 FJan-LCDR3	Искусственная	Aa	ALWYSNLWV
1142.	CD3 FCel - HCDR1	Искусственная	Aa	TYAMN
1143.	CD3 FCel - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYADSVKG
1144.	CD3 FCel - HCDR3	Искусственная	Aa	HGNFGNSYVSWFAY
1145.	CD3 FCel-LCDR1	Искусственная	Aa	GSSTGAVTSNYAN
1146.	CD3 FCel-	Искусствен	Aa	GTNKRAP

	LCDR2	ная		
1147.	CD3 FCel-LCDR3	Искусственная	Aa	ALWYSNLWV
1148.	CD3 FHar - HCDR1	Искусственная	Aa	KYAIN
1149.	CD3 FHar - HCDR2	Искусственная	Aa	RIRSKYNNYATYYAQVKD
1150.	CD3 FHar - HCDR3	Искусственная	Aa	HANFGNSYISYWAY
1151.	CD3 FHar-LCDR1	Искусственная	Aa	ASSTGAVTSGNYPN
1152.	CD3 FHar-LCDR2	Искусственная	Aa	GTKFLVP
1153.	CD3 FHar-LCDR3	Искусственная	Aa	TLWYSNRWV
1154.	Консенсус CDH3 HCDR1	Искусственная	Aa	XXXXX
1155.	Консенсус CDH3 HCDR2	Искусственная	Aa	XIXXXXXXTXYXXXXXG
1156.	Консенсус CDH3 HCDR3	Искусственная	Aa	SRGVYDXXXXXXXYXMDX
1157.	Консенсус CDH3 VH	Искусственная	Aa	XVQLXXSGXXXXXPGXSXXXSCXASGXXFXXXXXXWVRQXPGXCLEWXXXIXXXXXTXYXXXXXGRXTXXXDXSXXTXYXXXXXLXXXDXAVYYCAXXRGVYDFKXXXALXXXDXWGQGTXVTVSS
1158.	Консенсус CDH3 LCDR1	Искусственная	Aa	XXSXXXLYSSNQXXYXX
1159.	Консенсус CDH3 LCDR2	Искусственная	Aa	XXXXXXX
1160.	Консенсус CDH3 LCDR3	Искусственная	Aa	XXXXXXPXT
1161.	Консенсус	Искусствен	Aa	XIXXTQSPXXLXXSXGXRXTXXCXXS

	CDH3 VL	ная		XXXLYNQXXYXXWYQQKPGXXPXL LXYXXXXXXXGVPXRFSGSGSGTXFT LXISXLQXEDXXXYYCXXXXXXPXTF GCGTKXXIK
1162.	Консенсус MSLN HCDR1	Искусственная	Aa	SSXYXXX
1163.	Консенсус MSLN HCDR2	Искусственная	Aa	XIXXXXXXXXYXXXXXX
1164.	Консенсус MSLN HCDR3	Искусственная	Aa	XXXXXGXXSYXPXXXXXXXDX
1165.	Консенсус MSLN VH	Искусственная	Aa	XVQLXXSGXXXXXPXXXXXXXCXXS GGSXXXXXYXXXWXRQXPGXXLEW XXXIXXXXXXXXYXXXXXXRXTXX XDXXXXXXXXXXXXXXXXDTAVYY CAXXXXXXXXXSYYPXYYXXXXDX WGQGTXVTVSS
1166.	Консенсус MSLN LCDR1	Искусственная	Aa	RXXXXXXXXXXX
1167.	Консенсус MSLN LCDR2	Искусственная	Aa	XXXXXXX
1168.	Консенсус MSLN LCDR3	Искусственная	Aa	QXXXXXXIXX
1169.	Консенсус MSLN VL	Искусственная	Aa	XXXXTQXPXXXSXSXG1XXXXXCRX XXXXXXXXXXWYQQKPGXXPXLXI YXXXXXXXGXPXRFSGSXSGXXXTL TISXXXXXDXAXYYCQXXXXXXIXX FGXGTKXXXX
1170.	CDH3 человека	человек	Aa	MGLPRGPLASLLLLQVCWLQCAASEP CRAVFREAEVTLEAGGAEQEPGQALG KVFMGCPGQEPALFSTDNDDFTVRNG ETVQERRSLKERNPLKIFPSKRILRRH KRDWVVAPISVPENGKGPFPQRLNQL KSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVF AVEKETGWLLLNKPLDREEIAKYELF

				GHAVSENGASVEDPMNISIIVTDQND HKPKFTQDTFRGSVLEGVLPGTSVMQ VTATDEDDAIYTYNGVVAYSIHSQEP KDPHDLMFTIHRSTGTISVISSGLDRE KVPEYTLTIQATDMDGDGSTTTAVAV VEILDANDNAPMFDPQKYEAHVPEN AVGHEVQRLTVTDLDAPNSPAWRAT YLIMGGDDGDHFTITTHPESNQGILTT RKGLDFEAKNQHTLYVEVTNEAPFVL KLPTSTATIVVHVEDVNEAPVFVPPSK VVEVQEGIPTGEPVCVYTAEDPDKEN QKISYRILRDPAGWLAMDPDSGQVTA VGTLDREDEQFVRNNIYEVMVLAMD NGSPPTTGTGTLLLTLIDVNDHGPVPE PRQITICNQSPVRQVLNITDKDLSPHTS PFQAQLTDDSDIYWTAEVNEEGDTVV LSLKKFLKQDTYDVHLSLSDHGNKEQ LTVIRATVCDCHGHVETCPGPWKGGF ILPVLGAVLALLFLLLVLLLLVRKKRK IKEPLLLPEDDTRDNVFYYGEEGGGE EDQDYDITQLHRGLEARPEVVLRNDV APTIIPTPMYRPRPANPDEIGNFIIENLK AANTDPTAPPYDTLLVFDYEGSGSDA ASLSSLTSSASDQDQDYDYLNEWGSR FKKLADMYGGGEDD
1171.	Кластер D2B эпитопа CDH3 человека	человек	Aa	VAYSIHSQEPKDPHDLMFTIHRSTGTI SVISSGLDREK
1172.	Кластер D2C эпитопа CDH3 человека	человек	Aa	VPEYTLTIQATDMDGDGSTTTAVAVV EILDANDNAPM
1173.	Кластер D3A эпитопа CDH3 человека	человек	Aa	FDPQKYEAHVPENAVGHEVQRLTVT DLDAPNSPAWR
1174.	Кластер D4B	человек	Aa	YRILRDPAGWLAMDPDSGQVTAVGT

	эпитопа CDH3 человека			LDREDEQFVRN
1175.	Кластер E1 эпитопа MSLN человека	человек	Aa	EVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWE LEACVDAALLATQMDRVNAIPFTY
1176.	Кластер E2 эпитопа MSLN человека	человек	Aa	EQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHL GYLFLKMSPEDI
1177.	Кластер E3 эпитопа MSLN человека	человек	Aa	RKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSP QVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTA FYPGYLCSLSPEELSSVP
1178.	Кластер E4 эпитопа MSLN человека	человек	Aa	PSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPK ARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLG
1179.	Кластер E5 эпитопа MSLN человека	человек	Aa	GAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKL RTDAVLPLTVAEVQKLLGP
1180.	MSLN человека, v1 NM_005823	человек	Aa	MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFS LGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVL ANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTE RVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLA HRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFS GPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPER QRLLPAALACWGVRGSLLSEADVRA LGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVS CPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYG PPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSI PQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTIL RPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLI FYKKWELEACVDAALLATQMDRVN AIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPES VIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLE TLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFV KGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLS PEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQ

				LDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQS FLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATF MKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVE GLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTL GLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGT PCLLGPGPVLTVLALLLASTLA
1181.	MSLN человека, v2 NM_013404	человек	Aa	MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFS LGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVL ANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTE RVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLA HRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFS GPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPER QRLLPAALACWGVRGSLLSEADVRA LGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVS CPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYG PPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSI PQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTIL RPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLI FYKKWELEACVDAALLATQMDRVN AIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPES VIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLE TLKALLEVNKGHEMSPQAPRRPLPQV ATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFY PGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQD LDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNG SEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQN VSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQ KLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQ RQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLS MQEALSGTPCLLGPGPVLTVLALLLA STLA
1182.	MSLN v6 AY743922 человека	человек	Aa	MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFS LGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVL ANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTE RVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLA

				HRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFS GPQACTHFFSRITKANVDLLPRGAPER QRLLPAALACWGVRGSLLSEADVRA LGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVS CPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYG PPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSI PQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTIL RPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLI FYKKWELEACVDAALLATQMDRVN AIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPES VIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLE TLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFV KGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLS PEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQ LDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQS FLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATF MKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVE GLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTL GLGLQGGIPNGYLVLDLSVQEALSGT PCLLGPGPVLTVLALLLASTLA
1183.	MSLN 5F11 xI2C -scFc _HLE_биспецифическая молекула	Искусственная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL FLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIY GASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQAKSFPRTFGQGTK VEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT

				VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула, содержащая по меньшей мере одну полипептидную цепь, где молекула содержит

(i.) первый связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

(iii.) третий связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), и

(iv.) четвертый связывающий домен, предпочтительно содержащий паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен образуют первую биспецифическую структурную единицу, а третий и четвертый связывающие домены образуют вторую биспецифическую структурную единицу, и

при этом молекула содержит спейсерную структурную единицу, характеризующуюся молекулярной массой, составляющей по меньшей мере приблизительно 5 кДа, и/или характеризующуюся длиной, составляющей более чем 50 аминокислот, при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц на расстояние, составляющее по меньшей мере приблизительно 50 Å, при этом указанное расстояние понимается как расстояние между центрами масс первой и второй биспецифических структурных единиц, и эта спейсерная структурная единица расположена между первой и второй биспецифическими структурными единицами.

2. Молекула по п. 1, которая представляет собой антигенсвязывающую молекулу, предпочтительно биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, более предпочтительно нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу.

3. Антигенсвязывающая молекула по п. 2, где расположение доменов в порядке от аминоконца к карбоксильному концу выбрано из группы, состоящей из

(i.) первого и второго доменов, спейсера, третьего и четвертого доменов,

(ii.) первого и второго доменов, спейсера, четвертого и третьего доменов,

(iii.) второго и первого доменов, спейсера, третьего и четвертого доменов и

(iv.) второго и первого доменов, спейсера, четвертого и третьего доменов.

4. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица характеризуется молекулярной массой по меньшей мере 10 кДа, более предпочтительно по меньшей мере 15 кДа, 20 кДа или даже

50 кДа, и/или где указанная спейсерная структурная единица содержит аминокислотную последовательность, которая содержит более чем 50 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 100 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере 250 аминокислот и еще более предпочтительно по меньшей мере 500 аминокислот.

5. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица представляет собой жесткую молекулу, которая предпочтительно сворачивается во вторичную структуру, предпочтительно спиральную структуру, и/или третичную структуру, предпочтительно структуру в виде белкового домена, наиболее предпочтительно глобулярный белок и/или его части и/или комбинации глобулярных белков и/или их частей.

6. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где спейсерная структурная единица представляет собой глобулярный белок, при этом расстояние между С-альфа атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на С-конце предусматривает их разнесение на по меньшей мере 20 Å, предпочтительно по меньшей мере 30 Å, более предпочтительно по меньшей мере 50 Å, для обеспечения эффективного разнесения первой и второй биспецифических структурных единиц предпочтительно на по меньшей мере 50 Å.

7. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица, которая в достаточной степени обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц, выбрана из группы, состоящей из убиквитина, бета-2-микроглобулина, домена SAND, зеленого флуоресцентного белка (GFP), домена VHH антитела ламы, домена PSI из Met-рецептора, фибронектинового домена III типа из тенасцина, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкина-4, эктодомена CD137L, интерлейкина-2, связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека, Tim-3 (AS 24-130), MiniSOG, домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1), человеческого сывороточного альбумина (HSA) или производного любой из вышеперечисленных спейсерных структурных единиц, мультимера жесткого линкера и Fc-домена или его димера или тримера, при этом каждый Fc-домен содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирный участок, домены CH2 и CH3, шарнирный участок и дополнительные домены CH2 и CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера, или где два полипептидных мономера соединены вместе посредством нековалентных взаимодействий CH3-CH3 и/или ковалентных дисульфидных связей с образованием гетеродимера.

8. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица представляет собой по меньшей мере один Fc-домен, предпочтительно один домен или два или три ковалентно связанных домена, которые содержат или каждый из которых содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу

шарнирный_участок-CH2-CH3-линкер-шарнирный_участок-CH2-CH3.

9. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где каждый из указанных полипептидных мономеров в спейсерной структурной единице характеризуется аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17-24, при этом предпочтительно каждый из указанных полипептидных мономеров характеризуется аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 17-24.

10. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где домены CH2 в спейсере содержат внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик.

11. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где молекула представляет собой одну полипептидную цепь.

12. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где спейсерная структурная единица содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 13, и 15-16, и 25-34, убиквитина (SEQ ID NO: 1081), бета-2-микроглобулина (SEQ ID NO: 1083), домена SAND (SEQ ID NO: 1084), зеленого флуоресцентного белка (GFP) (SEQ ID NO: 1085), домена VHH антитела ламы (SEQ ID NO: 1086), домена PSI из Met-рецептора (SEQ ID NO: 1087), фибронектинового домена III типа из тенасцина (SEQ ID NO: 1088), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (SEQ ID NO: 1089), интерлейкина-4 (SEQ ID NO: 1090), эктодомена CD137L (SEQ ID NO: 1091), интерлейкина-2 (SEQ ID NO: 1092), связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека (SEQ ID NO: 1093), Tim-3 (AS 24-130) (SEQ ID NO: 1094), MiniSOG (SEQ ID NO: 1095), домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1) (SEQ ID NO: 16), человеческого сывороточного альбумина (has, SEQ ID NO: 15) или аминокислоты с по меньшей мере 90%, предпочтительно 95% или даже 98% идентичностью последовательности с ними, предпочтительно scFc (SEQ ID NO: 25).

13. Антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-7, где молекула содержит две полипептидные цепи.

14. Антигенсвязывающая молекула, содержащая две полипептидные цепи, где

(i.) первая полипептидная цепь содержит первый связывающий домен, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1), второй связывающий домен, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca, и первый полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, и

(ii.) при этом вторая полипептидная цепь содержит третий связывающий домен, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), четвертый связывающий домен, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca, и второй

полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3,

при этом два полипептидных мономера образуют гетеродимер при спаривании доменов CH2 и CH3 двух пептидных мономеров соответственно, при этом домен CH2 первого пептидного мономера связан с первым или вторым доменом первой биспецифической структурной единицы в С-концевом положении указанной структурной единицы, и при этом домен CH3 второго пептидного мономера связан с третьим или четвертым доменом второй биспецифической структурной единицы в N-концевом положении указанной структурной единицы, т. е. N-конец второй полипептидной цепи находится при домене CH2 второго полипептидного мономера, а С-конец находится при третьем или четвертом домене,

при этом предпочтительно первый и второй полипептидные мономеры образуют гетеродимер, тем самым соединяя первую и вторую полипептидные цепи.

15. Антигенсвязывающая молекула по п. 14, где первый пептидный мономер первой пептидной цепи представлен SEQ ID NO 35, а второй пептидный мономер второй пептидной цепи представлен SEQ ID NO 36, при этом два пептидных мономера предпочтительно образуют гетеродимер.

16. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающая молекула характеризуется тем, что

(i) первый и третий домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена, и второй и четвертый домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена;

(ii) первый и третий домены предусматривают один полученный из антитела вариабельный домен, и второй и четвертый домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена;

(iii) первый и третий домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена, и второй и четвертый домены предусматривают один полученный из антитела вариабельный домен; или

(iv) первый домен предусматривает один полученный из антитела вариабельный домен, и третий домен предусматривает один полученный из антитела вариабельный домен.

17. Антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-7, где антигенсвязывающая молекула содержит две полипептидные цепи, при этом

первая полипептидная цепь содержит VH первого домена, VH второго домена, первый полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, VH третьего домена и VH четвертого домена; и

вторая полипептидная цепь содержит VL первого домена, VL второго домена, первый полипептидный мономер, предпочтительно содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, VL третьего домена и VL четвертого домена,

при этом предпочтительно первый и второй полипептидные мономеры образуют

гетеродимер, тем самым соединяя первую и вторую полипептидные цепи.

18. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающая молекула, где каждый из первого, второго, третьего и четвертого связывающих доменов содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу домен VH и домен VL, при этом VH и VL в пределах каждого домена соединены пептидным линкером, предпочтительно гибким линкером, который содержит серин, глутамин и/или глицин в качестве аминокислотных структурных элементов, предпочтительно только серин (Ser, S) или глутамин (Gln, Q) и глицин (Gly, G), более предпочтительно (G4S)n или (G4Q)n, еще более предпочтительно SEQ ID NO: 1 или 3.

19. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер содержит S(G4X)n и (G4X)n или состоит из них, при этом 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 при этом n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно при этом X представляет собой Q, при этом предпочтительно пептидный линкер представляет собой (G4X)n, n равняется 3, и X представляет собой Q.

20. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер между первым связывающим доменом и вторым связывающим доменом и третьим связывающим доменом и четвертым связывающим доменом предпочтительно представляет собой гибкий линкер, который содержит серин, глутамин и/или глицин или глутаминовую кислоту, аланин и лизин в качестве аминокислотных структурных элементов, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-4, 6-12 и 1125.

21. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер между первым связывающим доменом или вторым связывающим доменом и спейсером и/или третьим связывающим доменом и четвертым связывающим доменом и спейсером соответственно предпочтительно представлен коротким линкером, богатым малыми и/или гидрофильными аминокислотами, предпочтительно глицином, и предпочтительно представлен SEQ ID NO: 5.

22. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где любой из первого поверхностного антигена клетки-мишени и второго поверхностного антигена клетки-мишени выбран из группы, состоящей из CS1, BCMA, CDH3, FLT3, CD123, CD20, CD22, EpCAM, MSLN и CLL1.

23. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени не являются идентичными.

24. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пп. 1-22, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени являются идентичными.

25. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первые связывающие домены способны связываться с первым поверхностным антигеном клетки-

мишени и третий связывающий домен способен связываться со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени одновременно, предпочтительно при этом первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени находятся на одной и той же клетке-мишени.

26. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени соответственно выбраны из группы, состоящей из CS1 и BCMA, BCMA и CS1, FLT3 и CD123, CD123 и FLT3, CD20 и CD22, CD22 и CD20, EpCAM и MSLN, MSLN и EpCAM, MSLN и CDH3, CDH3 и MSLN, FLT3 и CLL1 и CLL1 и FLT3.

27. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и/или второй поверхностный антиген клетки-мишени представляют собой MSLN человека (выбранный из SEQ ID NO: 1181, 1182 и 1183), и при этом первый и/или третий связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению связываются с эпитопным кластером MSLN человека, представляющим собой E1 (SEQ ID NO: 1175, положение, соответствующее а.к. 296-346, согласно Kabat), как определено посредством анализа мышиной химерной последовательности, описанного в данном документе, но предпочтительно не с эпитопным кластером MSLN человека, представляющим собой E2 (SEQ ID NO: 1176, положение, соответствующее а.к. 247-384, согласно Kabat), E3 (SEQ ID NO: 1177, положение, соответствующее а.к. 385-453, согласно Kabat), E4 (SEQ ID NO: 1178, положение, соответствующее а.к. 454-501, согласно Kabat) и/или E5 (SEQ ID NO: 1179, положение, соответствующее а.к. 502-545, согласно Kabat).

28. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и/или второй поверхностный антиген клетки-мишени представляют собой CDH3 человека (SEQ ID NO: 1170), и при этом первый и/или третий связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по п. 1 связываются с эпитопным кластером CDH3 человека, представляющим собой D2B (SEQ ID NO: 1171, положение, соответствующее а.к. 253-290, согласно Kabat), D2C (SEQ ID NO: 1172, положение, соответствующее а.к. 291-327, согласно Kabat), D3A (SEQ ID NO: 1173, положение, соответствующее а.к. 328-363, согласно Kabat) и D4B (SEQ ID NO: 1174, положение, соответствующее а.к. 476-511, согласно Kabat), предпочтительно D4B (SEQ ID NO: 1174, положение, соответствующее а.к. 476-511, согласно Kabat), как определено посредством анализа мышиной химерной последовательности, описанного в данном документе.

29. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где как второй, так и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют (i.) аффинность, которая ниже, чем аффинность, характеризующаяся значением KD, составляющим приблизительно 1,2×10-8 M, измеренным посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR), или (ii.) аффинность, характеризующуюся значением KD, составляющим приблизительно 1,2×10-8 M, измеренным посредством SPR.

30. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют аффинность, характеризующуюся значением KD от приблизительно 1,0×10-7 до 5,0×10-6 M, измеренным посредством SPR, предпочтительно от приблизительно 1,0 до 3,0×10-6 M, более предпочтительно приблизительно 2,5×10-6 M, измеренным посредством SPR.

31. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют аффинность, характеризующуюся значением KD от приблизительно 1,0×10-7 до 5,0×10-6 M, измеренным посредством SPR, предпочтительно от приблизительно 1,0 до 3,0×10-6 M, более предпочтительно приблизительно 2,5×10-6 M, измеренным посредством SPR.

32. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где каждый из второго и четвертого связывающих доменов (связывающих CD3 доменов) отдельно характеризуется активностью, которая в по меньшей мере приблизительно 10 раз, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 50 раз или более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 100 раз ниже активности одного связывающего CD3 домена, содержащего VH в соответствии с SEQ ID NO 43 и VL в соответствии с SEQ ID NO 44 (т. е. в контексте нацеливания на одну мишень в отличие от контекста нацеливания на две мишени).

33. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO 37-39, 45-47, 53-55, 61-63, 69-71, 436-438, 1126-1128, 1136-1138, 1142-1144 и 1148-1150, и участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из SEQ ID NO 40-42, 48-50, 56-58, 64-66, 72-74, 439-441, 1129-1131, 1139-1141, 1145-1147 и 1151-1153, предпочтительно 61-63 и 64-66.

34. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75, 442 и 1132, предпочтительно 67.

35. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VL, выбранный из SEQ ID NO 44, 52, 60, 68, 76, 443 и 1133, предпочтительно 68.

36. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75442 и 1132, предпочтительно 67, и участок VL, выбранный из SEQ ID NO 44, 52, 60, 68 и 76, 443 и 1133, предпочтительно 68, при этом, если участок VH представлен 1132, а участок VL представлен 1133, второй и/или четвертый связывающие домены, представленные в виде домена scFab, дополнительно предусматривают домен CH1 под SEQ ID NO: 1134 и домен CLK под SEQ ID NO: 1135, и при этом участки VH и VL связаны друг с другом посредством линкера, предпочтительно выбранного из SEQ ID NO 1, 3 и 1125.

37. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый

и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1154 в качестве CDR-H1, при этом X1 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) представляет собой S или N, X2 представляет собой Y или S, X3 представляет собой P или W, X4 представляет собой I или M, и X5 представляет собой Y, N или H; SEQ ID NO: 1155 в качестве CDR-H2, при этом X1 представляет собой K, V, N или R; X2 представляет собой A, D, R, Y, S, W или H; X3 представляет собой Y, S, P, G или T; X4 представляет собой S, G или K; X5 представляет собой A, V, D, K, G или T; X6 представляет собой A, V, D, K, S, G или H; X7 представляет собой Y, G или E; X8 представляет собой K, I или N; X9 представляет собой A, S или N; X10 представляет собой S, Q или G; X11 представляет собой S или K; X12 представляет собой F или V; и X13 представляет собой K или Q; и SEQ ID NO: 1156 в качестве CDR-H3, при этом X1 представляет собой F или Q; X2 представляет собой R, K, S или W; X3 представляет собой G или D; X4 представляет собой Y, P или R; X5 представляет собой R, S, G, N или T; X6 представляет собой Y, A или H; X7 представляет собой F, L или M; X8 представляет собой A или V; и X9 представляет собой Y или V; и при этом первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VL, содержащий SEQ ID NO: 1158 в качестве CDR-L1, при этом X1 представляет собой K или R, X2 представляет собой A или S; X3 представляет собой Q, D, S, G или E; X4 представляет собой S, D или N; X5 представляет собой V, L или I; X6 представляет собой K, Y, S или H; X7 представляет собой S или N; X8 представляет собой F, L или M; и X9 представляет собой A, N или H; SEQ ID NO: 1159 в качестве CDR-L2, при этом X1 представляет собой Y, G, W или N; X2 представляет собой T или A; X3 представляет собой S или K; X4 представляет собой T, N или R; X5 представляет собой L или R; X6 представляет собой E, A, V или H; и X7 представляет собой S или E; и SEQ ID NO: 1160 в качестве CDR-L3, при этом X1 представляет собой Q или V; X2 представляет собой Q, N или H; X3 представляет собой F, L, Y, W, N или H; X4 представляет собой A, D, Y, S или N; X5 представляет собой Q, R, S, G, W или M; X6 представляет собой T, Y или F; и X7 представляет собой F, Y или L.

38. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1162 в качестве CDR-H1, при этом X1 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) представляет собой S, G или D; X2 представляет собой Y, A, G или F; X3 представляет собой I, W или M; и X4 представляет собой V, S, G, T или H; SEQ ID NO: 1163 в качестве CDR-H2, при этом X1 представляет собой A, S, N, W, Y или V; X2 представляет собой Y, S или N; X3 представляет собой Y, G, P или S; X4 представляет собой D, H, S или N; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой E, G или S; X7 представляет собой G, S, N, F, T или Q; X8 представляет собой S, W, K, D, I или T; X9 представляет собой Y или

N; X10 представляет собой A или N; X11 представляет собой A, P, N, D, E, I или Q; X12 представляет собой D, A, S или K; X13 представляет собой V, L или F; X14 представляет собой K или Q; и X15 представляет собой G или S; и SEQ ID NO: 1164 в качестве CDR-H3, при этом X1 представляет собой D, E или V; X2 представляет собой R, G или E; X3 представляет собой Y, A или N; X4 представляет собой S, Y, V или H; X5 представляет собой A, P, F, Y или H; X6 представляет собой R или S; X7 представляет собой E или G; X8 представляет собой Y или L; X9 представляет собой R, Y или L; X10 представляет собой Y или G; X11 представляет собой D или Y; X12 представляет собой R, Y или F; X13 представляет собой M, S, F, D или Y; X14 представляет собой A, G, S или T; X15 представляет собой L, M или F; и X16 представляет собой Y, I или V; и при этом первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VL, содержащий SEQ ID NO: 1166 в качестве CDR-L1, при этом X1 представляет собой A или S; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой E или Q; X4 представляет собой G, S или K; X5 представляет собой I, L, V или F; X6 представляет собой R, G или S; X7 представляет собой D, S, N или T; X8 представляет собой A, S, K или T; X9 представляет собой Y или W; X10 представляет собой V или L; и X11 представляет собой Y или A; SEQ ID NO 1167 в качестве CDR-L2, при этом X1 представляет собой A, G или Q; X2 представляет собой A или S; X3 представляет собой S или T; X4 представляет собой G, S, K, I или T; X5 представляет собой R или L; X6 представляет собой A, P или Q; и X7 представляет собой S или T; и SEQ ID NO 1168 в качестве CDR-L3, при этом X1 представляет собой A или Q; X2 представляет собой Y, S, A или T; X3 представляет собой G, E, Y, H или Q; X4 представляет собой A или S; X5 представляет собой S, T или F; X6 представляет собой P или T; X7 представляет собой R, A, L или F; и X8 представляет собой V или T.

39. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VH под SEQ ID NO: 1157, при этом (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) X1 представляет собой Q или E; X2 представляет собой V, L; X3 представляет собой Q, E; X4 представляет собой A или G; X5 представляет собой G или E; X6 представляет собой V или L; X7 представляет собой K или V; X8 представляет собой K или Q, X9 представляет собой A или G, X10 представляет собой V или L, X11 представляет собой K или R, X12 представляет собой V или L, X13 представляет собой A или K, X14 представляет собой Y или F, X15 представляет собой T или S, X16 представляет собой T или S, X17 представляет собой S или N, X18 представляет собой Y или S, X19 представляет собой P или W, X20 представляет собой I или M, X21 представляет собой Y, N или H, X22 представляет собой T или A, X23 представляет собой Q или K, X24 представляет собой V или M, X25 представляет собой S или G, X26 представляет собой K, V, N или R, X27 представляет собой A, D, R, Y, S, W или H, X28 представляет собой Y, S, P, Gr или T, X29 представляет собой S, K или G, X30

представляет собой A, V, D, K или T; X31 представляет собой A, D, K, S, G или H; X32 представляет собой Y, G или E, X33 представляет собой K, I или N, X34 представляет собой A, S или N, X35 представляет собой S, Q или G, X36 представляет собой S или K, X37 представляет собой F или V, X38 представляет собой Q или K, X39 представляет собой F или V, X40 представляет собой I или M, X41 представляет собой T или S, X42 представляет собой V, I или R, X43 представляет собой T, K или N, X44 представляет собой T, A, S или K, X45 представляет собой S или N, X46 представляет собой A, V или L, X47 представляет собой L или M, X48 представляет собой Q или E, X49 представляет собой L или M, X50 представляет собой S или N, X51 представляет собой S или R, X52 представляет собой T или R, X53 представляет собой A или S, X54 представляет собой G, D или E; X55 представляет собой T или S, X56 представляет собой T, K или R, X57 представляет собой S, Q, W или R, X58 представляет собой D или G, X59 представляет собой Y, P или R; X60 представляет собой F, S, G, N или T, X61 представляет собой Y, A или H, X62 представляет собой A, - или V, X63 представляет собой F или M, X64 представляет собой Y или V; X65 представляет собой T, L или M; и участок VL под SEQ ID NO 1161, при этом X1 представляет собой D или E; X2 представляет собой Q или V; X3 представляет собой L, M; X4 представляет собой A, S или D; X5 представляет собой F, S или T; X6 представляет собой A или S; X7 представляет собой A или V; X8 представляет собой P, V или L; X9 представляет собой D или E; X10 представляет собой A или V; X11 представляет собой I или L; X12 представляет собой T, S или N; X13 представляет собой K или R; X14 представляет собой A, S; или X15 представляет собой Q, D, S, G или E; X16 представляет собой S, D или N; X17 представляет собой V, I или L; X18 представляет собой K, Y, S или H; X19 представляет собой S или N; X20 представляет собой F, L или M; X21 представляет собой A, N или H; X22 представляет собой K или Q; X23 представляет собой A, P или V; X24 представляет собой K или R; X25 представляет собой I или V; X26 представляет собой Y, G, W или N; X27 представляет собой T или A; X28 представляет собой S или K; X29 представляет собой T, N или R; X30 представляет собой L или R; X31 представляет собой E, A, V или H; X32 представляет собой S или E; X33 представляет собой A, S, V или D; X34 представляет собой D или E; X35 представляет собой T или K; X36 представляет собой S или R; X37 представляет собой A, S или P; X38 представляет собой F или V; X39 представляет собой A, G; X40 представляет собой T или V; X41 представляет собой Q или V; X42 представляет собой Q, N, H; X43 представляет собой F, L, Y, W, N или H; X44 представляет собой A, D, Y, S или N; X45 представляет собой Q, R, S, G, W или M; X46 представляет собой F, Y или T; X47 представляет собой F, Y или L; X48 представляет собой V или L; и X49 представляет собой D или E (при этом предусматривается, что все а.к. для каждого положения предпочтительно представлены альтернативным вариантом, предусматриваемым “или”, даже если это не указано явным образом).

40. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок

VH под SEQ ID NO: 1165, при этом (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) X1 представляет собой E или Q; X2 представляет собой V, L или Q; X3 представляет собой E или Q; X4 представляет собой A, G или P; X5 представляет собой E или G; X6 представляет собой V или L; X7 представляет собой V или K; X8 представляет собой K или Q; X9 представляет собой G или S; X10 представляет собой E, A, G или R; X11 представляет собой S или T; X12 представляет собой V или L; X13 представляет собой R, S или K; X14 представляет собой V или L; X15 представляет собой S или T; X16 представляет собой A, K или T; X17 представляет собой A или V; X18 представляет собой Y, I или F; X19 представляет собой S или T; X20 представляет собой S или F; X21 представляет собой S или T; X22 представляет собой D, G или S; X23 представляет собой Y, G, A или F; X24 представляет собой I, W или M; X25 представляет собой G, S, V, T или H; X26 представляет собой I или V; X27 представляет собой A или P; X28 представляет собой M, K или Q; X29 представляет собой G или C; X30 представляет собой I, M, V или L; X31 представляет собой A, G или S; X32 представляет собой A, S, N, W, Y или V; X33 представляет собой Y, S или N; X34 представляет собой Y, G, P или S; X35 представляет собой D, H, S или N; X36 представляет собой G или S; X37 представляет собой E, G или S; X38 представляет собой G, S, N, F, T или Q; X39 представляет собой S, K, W, D, I или T; X40 представляет собой Y или N; X41 представляет собой A или N; X42 представляет собой A, P, N, E, D, I или Q; X43 представляет собой D, A, S или K; X44 представляет собой V, L или F; X45 представляет собой K, Q; X46 представляет собой G или S; X47 представляет собой V или F; X48 представляет собой I или M; X49 представляет собой S или T; X50 представляет собой R или V; X51 представляет собой N или T; X52 представляет собой A или S; X53 представляет собой I или K; X54 представляет собой S или N; X55 представляет собой S, T или Q; X56 представляет собой A, L или F; X57 представляет собой Y, S или F; X58 представляет собой L или M; X59 представляет собой E, K или Q; X60 представляет собой M или L; X61 представляет собой S или N; X62 представляет собой R или S; X63 представляет собой V или L; X64 представляет собой R или T; X65 представляет собой A или S; X66 представляет собой D, A или E; X67 представляет собой R или K; X68 представляет собой D, E, V или L; X69 представляет собой E, R, G или P; X70 представляет собой R, A, N или Y; X71 представляет собой G, S, Y, V или H; X72 представляет собой A, P, F, D или Y; X73 представляет собой R или G; X74 представляет собой M, R, S или D; X75 представляет собой E или G; X76 представляет собой Y или L; X77 представляет собой Y или F; X78 представляет собой Y, S или F; X79 представляет собой A, G, S, T или H; X80 представляет собой L, M или F; X81 представляет собой Y, I или V; и X82 представляет собой L, M или T; и участок VL под SEQ ID NO 1169 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей), при этом X1 представляет собой E, S или D; X2 представляет собой

Y, I или L; X3 представляет собой E, V или T; X4 представляет собой V, L или M; X5 представляет собой P или S; X6 представляет собой G или S; X7 представляет собой S или T; X8 представляет собой V или L; X9 представляет собой A, V или L; X10 представляет собой P или V; X11 представляет собой E, Q или D; X12 представляет собой R или T; X13 представляет собой A или V; X14 представляет собой S или T; X15 представляет собой I или L; X16 представляет собой S или T; X17 представляет собой A или S; X18 представляет собой G или S; X19 представляет собой E или Q; X20 представляет собой G, S или K; X21 представляет собой I, V, L или F; X22 представляет собой R, G или S; X23 представляет собой D или S; X24 представляет собой A, S, N, K или T; X25 представляет собой Y, W или M; X26 представляет собой V или L; X27 представляет собой Y или A; X28 представляет собой K или Q; X29 представляет собой A, S или V; X30 представляет собой R, V или K; X31 представляет собой V или L; X32 представляет собой A, G или Q; X33 представляет собой A или S; X34 представляет собой S или T; X35 представляет собой G, S, K, I или T; X36 представляет собой R или L; X37 представляет собой A, P или Q; X38 представляет собой S или T; X39 представляет собой I или V; X40 представляет собой E, S или D; X41 представляет собой G или N; X42 представляет собой N или T; X43 представляет собой D или T; X44 представляет собой A или F; X45 представляет собой R, G или S; X46 представляет собой L или T; X47 представляет собой E или Q; X48 представляет собой A или P; X49 представляет собой E или M; X50 представляет собой E или F; X51 представляет собой D, V или T; X52 представляет собой A или Q; X53 представляет собой Y, S, A или T; X54 представляет собой G, E, Y, H или Q; X55 представляет собой A или S; X56 представляет собой S, T или F; X57 представляет собой P или T; X58 представляет собой R, A, L или F; X59 представляет собой V или T; X60 представляет собой P или C; X61 представляет собой V или L; X62 представляет собой E или T; X63 представляет собой I или V; и X64 представляет собой L или K (при этом предусматривается, что все а.к. для каждого положения предпочтительно представлены альтернативным вариантом, предусматриваемым “или”, даже если это не указано явным образом).

41. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO: 77-79, 86-88, 95-97, 103-105, 111-113, 119-121, 127-129, 135-137, 143-145, 151-153, 159-161, 168-170, 177-179, 185-187, 194-196, 203-205, 212-214, 221-223, 230-232, 238-240, 334-336, 356-358, 365-367, 376-378, 385-387 и 194, 432 и 196, 446-448, 454-456, 462-464, 470-472, 478-480, 486-488, 494-496, 502-504, 510-512, 518-520, 526-528, 534-536, 542-544, 550-552, 558-560, 566-568, 574-576, 582-584, 590-592, 598-600, 606-608, 614-616, 622-624, 630-632, 638-640, 646-648, 654-656, 662-664, 670-672, 678-680, 686-688, 694-696, 702-704, 710-712, 718-720, 726-728, 734-736, 742-744, 750-752, 758-760, 766-768, 774-776, 782-784, 790-792, 798-800, 806-808, 814-816, 822-826, 830-832, 838-840, 846-848, 854-856, 862-864, 870-872, 878-880, 886-888, 894-896, 902-904, 910-912, 918-920, 926-928, 934-936, 942-944, 950-952, 958-960, 966-968, 974-976, 982-984, 990-992,

998-1000, 1006-1008, 1014-1016, 1022-1024, 1030-1032, 1038-1040, 1046-1048, 1054-1056 и 1062-1064 или предпочтительно любую комбинацию CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 86-88 и 194, 432 и 196 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 194, 432 и 196 для первого и 86-88 для третьего связывающих доменов.

42. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из SEQ ID NO: 80-82, 89-91, 98-100, 106-108, 114-116, 122-124, 130-132, 138-140, 146-148, 154-156, 162-164, 171-173, 180-182, 188-190, 197-199, 206-208, 215-217, 224-226, 233-235, 241-243, 337-339, 359-361, 368-370, 379-381, 388-390, 449-451, 457-459, 465-467, 473-475, 481-483, 489-491, 497-499, 505-507, 513-515, 521-523, 529-531, 537-539, 545-547, 553-555, 561-563, 569-571, 577-579, 585-587, 593-595, 601-603, 609-611, 617-619, 625-627, 633-635, 641-643, 649-651, 657-659, 665-667, 673-675, 681-683, 689-691, 697-699, 705-707, 713-715, 721-723, 729-731, 737-739, 745-747, 753-755, 761-763, 769-771, 777-779, 785-787, 793-795, 801-803, 809-811, 817-819, 825-829, 833-835, 841-843, 849-851, 857-859, 865-867, 873-875, 881-883, 889-891, 897-899, 905-907, 913-915, 921-923, 929-931, 937-939, 945-947, 953-955, 961-963, 969-971, 977-979, 985-987, 993-995, 1001-1003, 1009-1011, 1017-1019, 1025-1027, 1033-1035, 1041-1043, 1049-1051, 1057-1059 и 1065-1067 или предпочтительно любую комбинацию CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 89-91 и 197-199 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 197-199 для первого и 89-91 для третьего связывающих доменов.

43. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO: 83, 92, 101, 109, 117, 125, 133, 141, 149, 157, 165, 174, 183, 191, 200, 209, 218, 227, 236, 244, 340, 362, 371, 382, 391 и 433, 452, 460, 468, 476, 484, 492, 500, 508, 516, 524, 532, 540, 548, 556, 564, 572, 580, 588, 596, 604, 612, 620, 628, 636, 644, 652, 660, 668, 676, 684, 692, 700, 708, 716, 724, 732, 740, 748, 756, 764, 772, 780, 788, 796, 804, 812, 820, 828, 836, 844, 852, 860, 868, 876, 884, 892, 900, 908, 916, 924, 932, 940, 948, 956, 964, 972, 980, 988, 996, 1004, 1012, 1020, 1028, 1036, 1044, 1052, 1060 и 1068 или предпочтительно любой из VH, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 433 и 92 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 433 для первого и 92 для третьего связывающих доменов.

44. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL, выбранный из SEQ ID NO: 84, 93, 102, 110, 118, 126, 134, 142, 150, 158, 166, 175, 184, 192, 201, 210, 219, 228, 237, 245, 341, 363, 372, 383, 392, 453, 461, 469, 477, 485, 493, 501, 509, 517, 525, 533, 541, 549, 557, 565, 573, 581, 589, 597, 605, 613, 621, 629, 637, 645, 653, 661, 669, 677, 685, 693, 701,

709, 717, 725, 733, 741, 749, 757, 765, 773, 781, 789, 797, 805, 813, 821, 829, 837, 845, 853, 861, 869, 877, 885, 893, 901, 909, 917, 925, 933, 941, 949, 957, 965, 973, 981, 989, 997, 1005, 1013, 1021, 1029, 1037, 1045, 1053, 1061 и 1069 или предпочтительно любой из VL, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 200 и 93 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 200 для первого и 93 для третьего связывающих доменов.

45. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL с повышенной стабильностью, обеспечиваемой посредством замены одной аминокислоты (E на I), выбранный из SEQ ID NO: 85, 94, 193, 202, 211, 220, 229, 364, 384, 393, предпочтительно 94 и 202.

46. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где аминокислотная последовательность выбрана из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 246-323 или 330-332, 351-355, 373-375, 394-410, 434, 1073, 1075-1080 или любой другой полноразмерной нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы, раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 434.

47. Полинуклеотид, кодирующий антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-46.

48. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 47.

49. Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом по п. 47 или вектором по п. 48.

50. Способ получения антигенсвязывающей молекулы по любому из пп. 1-46, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих экспрессию антигенсвязывающей молекулы, и извлечение полученной антигенсвязывающей молекулы из культуры.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-40 или полученную согласно способу по п. 50.

52. Фармацевтическая композиция по п. 51, которая является стабильной в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C.

53. Антигенсвязывающая молекула по пп. 1-46 или полученная согласно способу по п. 50 для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности проявлений заболевания, выбранного из пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунологического нарушения.

54. Антигенсвязывающая молекула по п. 53, где заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы и колоректальный рак (CRC).

55. Способ лечения или уменьшения интенсивности проявлений пролиферативного заболевания, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту

молекулы, содержащей по меньшей мере одну полипептидную цепь, где молекула содержит

(i.) первый связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

(iii.) третий связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), и

(iv.) четвертый связывающий домен, который предпочтительно содержит паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен образуют первую биспецифическую структурную единицу, а третий и четвертый связывающие домены образуют вторую биспецифическую структурную единицу, и

при этом молекула содержит спейсерную структурную единицу, характеризующуюся молекулярной массой, составляющей по меньшей мере приблизительно более приблизительно 5 кДа, и/или характеризующуюся длиной, составляющей более чем 50 аминокислот, при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц на по меньшей мере приблизительно 50 Å (расстояние между центрами масс первой и второй биспецифических структурных единиц), и эта спейсерная структурная единица расположена между первой и второй биспецифическими структурными единицами,

включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению или полученной согласно способу по настоящему изобретению, при этом заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы и/или колоректальный рак.

56. Способ по п. 55, где способ включает воздействие на ассоциированную с заболеванием мишень, в значительной степени коэкспрессируемую в находящейся в патофизиологическом состоянии и одной или нескольких находящихся в физиологическом состоянии тканях, путем обеспечения нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы описываемого в данном документе формата, при этом молекула воздействует на (i.) мишень, экспрессируемую как в ассоциированной с заболеванием, так и в находящейся в физиологическом состоянии ткани, и (ii.) дополнительную мишень, которая ассоциирована с заболеванием, но не экспрессируется в находящейся в физиологическом состоянии ткани в соответствии с (i.),

при этом способ предпочтительно позволяет избежать образования внутрибрюшных спаек и/или фиброза, если такой мишенью является MSLN.

57. Способ по п. 55, где заболевание представляет собой опухолевое заболевание, рак или иммунологическое нарушение.

58. Способ по п. 57, где заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы и/или колоректальный рак.

59. Способ по п. 49, где TAA1 и TAA2 предпочтительно выбраны из EpCAM и MSLN, MSLN и EpCAM, MSLN и CDH3, CDH3 и MSLN, FLT3 и CLL1 и CLL1 и FLT3.

60. Набор, содержащий антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-46 или полученную согласно способу по п. 50, полинуклеотид по п. 47, вектор по п. 48 и/или клетку-хозяина по п. 49.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ (СТ 34 PCT)

1. Молекула, содержащая одну полипептидную цепь, где молекула содержит

(i.) первый связывающий домен, содержащий паратоп, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, содержащий паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

(iii.) третий связывающий домен, содержащий паратоп, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), и

(iv.) четвертый связывающий домен, содержащий паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

при этом молекула представляет собой одну полипептидную цепь, при этом первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени не являются идентичными,

при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен образуют первую биспецифическую структурную единицу, а третий и четвертый связывающие домены образуют вторую биспецифическую структурную единицу, и

при этом молекула содержит спейсерную структурную единицу, характеризующуюся молекулярной массой, составляющей по меньшей мере 5 кДа, и/или характеризующуюся длиной, составляющей более чем 50 аминокислот, при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц и выбрана из группы, состоящей из убиквитина, бета-2-микроглобулина, домена SAND, зеленого флуоресцентного белка (GFP), домена VHH антитела ламы, домена PSI из Met-рецептора, фибронектинового домена III типа из тенасцина, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкина-4, эктодомена CD137L, интерлейкина-2, связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека, Tim-3 (AS 24-130), MiniSOG, домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1), человеческого сывороточного альбумина (HSA) и Fc-домена или его димера или тримера, при этом каждый Fc-домен содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирный участок, домены CH2 и CH3, шарнирный участок и дополнительные домены CH2 и CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством

пептидного линкера, и эта спейсерная структурная единица расположена между первой и второй биспецифическими структурными единицами.

2. Молекула по п. 1, которая представляет собой антигенсвязывающую молекулу, предпочтительно биспецифическую антигенсвязывающую молекулу, более предпочтительно нацеливающуюся на несколько мишеней биспецифическую антигенсвязывающую молекулу.

3. Антигенсвязывающая молекула по п. 2, где расположение доменов в порядке от аминоконца к карбоксильному концу выбрано из группы, состоящей из

(i.) первого и второго доменов, спейсера, третьего и четвертого доменов,

(ii.) первого и второго доменов, спейсера, четвертого и третьего доменов,

(iii.) второго и первого доменов, спейсера, третьего и четвертого доменов и

(iv.) второго и первого доменов, спейсера, четвертого и третьего доменов.

4. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица характеризуется молекулярной массой по меньшей мере 10 кДа, более предпочтительно по меньшей мере 15 кДа, 20 кДа или даже 50 кДа, и/или где указанная спейсерная структурная единица содержит аминокислотную последовательность, которая содержит более чем 50 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 100 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере 250 аминокислот и еще более предпочтительно по меньшей мере 500 аминокислот.

5. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица представляет собой жесткую молекулу, которая предпочтительно сворачивается во вторичную структуру, предпочтительно спиральную структуру, и/или третичную структуру, предпочтительно структуру в виде белкового домена, наиболее предпочтительно глобулярный белок и/или его части и/или комбинации глобулярных белков и/или их частей.

6. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где спейсерная структурная единица представляет собой глобулярный белок, при этом расстояние между С-альфа атомами первой аминокислоты, расположенной на N-конце, и последней аминокислоты на С-конце предусматривает их разнесение на по меньшей мере 20 Å, предпочтительно по меньшей мере 30 Å, более предпочтительно по меньшей мере 50 Å, для обеспечения эффективного разнесения первой и второй биспецифических структурных единиц предпочтительно на по меньшей мере 50 Å.

7. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где указанная спейсерная структурная единица представляет собой по меньшей мере один Fc-домен, предпочтительно один домен или два или три ковалентно связанных домена, которые

содержат или каждый из которых содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу

шарнирный_участок-CH2-CH3-линкер-шарнирный_участок-CH2-CH3.

8. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где каждый из указанных полипептидных мономеров в спейсерной структурной единице характеризуется аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17-24, при этом предпочтительно каждый из указанных полипептидных мономеров характеризуется аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 17-24.

9. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где домены CH2 в спейсере содержат внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик.

10. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где спейсерная структурная единица содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 13, и 15-16, и 25-34, убиквитина (SEQ ID NO: 1081), бета-2-микроглобулина (SEQ ID NO: 1083), домена SAND (SEQ ID NO: 1084), зеленого флуоресцентного белка (GFP) (SEQ ID NO: 1085), домена VHH антитела ламы (SEQ ID NO: 1086), домена PSI из Met-рецептора (SEQ ID NO: 1087), фибронектинового домена III типа из тенасцина (SEQ ID NO: 1088), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (SEQ ID NO: 1089), интерлейкина-4 (SEQ ID NO: 1090), эктодомена CD137L (SEQ ID NO: 1091), интерлейкина-2 (SEQ ID NO: 1092), связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека (SEQ ID NO: 1093), Tim-3 (AS 24-130) (SEQ ID NO: 1094), MiniSOG (SEQ ID NO: 1095), домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1) (SEQ ID NO: 16), человеческого сывороточного альбумина (has, SEQ ID NO: 15) или аминокислоты с по меньшей мере 90%, предпочтительно 95% или даже 98% идентичностью последовательности с ними, предпочтительно scFc (SEQ ID NO: 25).

11. Антигенсвязывающая молекула, содержащая две полипептидные цепи, где

(i.) первая полипептидная цепь содержит первый связывающий домен, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1), второй связывающий домен, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca, и первый полипептидный мономер, содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3, и

(ii.) при этом вторая полипептидная цепь содержит третий связывающий домен, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-

мишени (например, TAA2), четвертый связывающий домен, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca, и второй полипептидный мономер, содержащий шарнирный участок, домены CH2 и CH3,

при этом два полипептидных мономера образуют гетеродимер при спаривании доменов CH2 и CH3 двух пептидных мономеров соответственно, при этом домен CH2 первого полипептидного мономера связан с первым или вторым доменом первой биспецифической структурной единицы в С-концевом положении указанной структурной единицы, и при этом домен CH3 второго полипептидного мономера связан с третьим или четвертым доменом второй биспецифической структурной единицы в N-концевом положении указанной структурной единицы, т. е. N-конец второй полипептидной цепи находится при домене CH2 второго полипептидного мономера, а С-конец находится при третьем или четвертом домене,

при этом первый и второй полипептидные мономеры образуют гетеродимер, тем самым соединяя первую и вторую полипептидные цепи.

12. Антигенсвязывающая молекула по п. 12, где первый полипептидный мономер первой полипептидной цепи представлен SEQ ID NO 35, а второй полипептидный мономер второй полипептидной цепи представлен SEQ ID NO 36, при этом два полипептидных мономера образуют гетеродимер.

13. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающая молекула характеризуется тем, что

(i) первый и третий домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена, и второй и четвертый домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена;

(ii) первый и третий домены предусматривают один полученный из антитела вариабельный домен, и второй и четвертый домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена;

(iii) первый и третий домены предусматривают два полученных из антитела вариабельных домена, и второй и четвертый домены предусматривают один полученный из антитела вариабельный домен; или

(iv) первый домен предусматривает один полученный из антитела вариабельный домен, и третий домен предусматривает один полученный из антитела вариабельный домен.

14. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающая молекула, где каждый из первого, второго, третьего и четвертого связывающих доменов содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу домен

VH и домен VL, при этом VH и VL в пределах каждого домена соединены пептидным линкером, предпочтительно гибким линкером, который содержит серин, глутамин и/или глицин в качестве аминокислотных структурных элементов, предпочтительно только серин (Ser, S) или глутамин (Gln, Q) и глицин (Gly, G), более предпочтительно (G4S)n или (G4Q)n, еще более предпочтительно SEQ ID NO: 1 или 3.

15. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер содержит S(G4X)n и (G4X)n или состоит из них, при этом 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 при этом n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно при этом X представляет собой Q, при этом предпочтительно пептидный линкер представляет собой (G4X)n, n равняется 3, и X представляет собой Q.

16. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер между первым связывающим доменом и вторым связывающим доменом и третьим связывающим доменом и четвертым связывающим доменом предпочтительно представляет собой гибкий линкер, который содержит серин, глутамин и/или глицин или глутаминовую кислоту, аланин и лизин в качестве аминокислотных структурных элементов, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-4, 6-12 и 1125.

17. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер между первым связывающим доменом или вторым связывающим доменом и спейсером и/или третьим связывающим доменом и четвертым связывающим доменом и спейсером соответственно предпочтительно представлен коротким линкером, богатым малыми и/или гидрофильными аминокислотами, предпочтительно глицином, и предпочтительно представлен SEQ ID NO: 5.

18. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где любой из первого поверхностного антигена клетки-мишени и второго поверхностного антигена клетки-мишени выбран из группы, состоящей из CS1, BCMA, CDH3, FLT3, CD123, CD20, CD22, EpCAM, MSLN и CLL1.

19. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первые связывающие домены способны связываться с первым поверхностным антигеном клетки-мишени и третий связывающий домен способен связываться со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени одновременно, предпочтительно при этом первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени находятся на одной и той же клетке-мишени.

20. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени соответственно выбраны из группы, состоящей из CS1 и BCMA, BCMA и CS1, FLT3 и CD123, CD123 и FLT3, CD20 и CD22, CD22 и CD20, EpCAM и MSLN, MSLN и EpCAM, MSLN и CDH3, CDH3 и MSLN, FLT3 и CLL1 и CLL1 и FLT3.

21. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и/или второй поверхностный антиген клетки-мишени представляют собой MSLN человека (выбранный из SEQ ID NO: 1181, 1182 и 1183), и при этом первый и/или третий связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению связываются с эпитопным кластером MSLN человека, представляющим собой E1 (SEQ ID NO: 1175, положение, соответствующее а.к. 296-346, согласно Kabat), как определено посредством анализа мышиной химерной последовательности, описанного в данном документе, но предпочтительно не с эпитопным кластером MSLN человека, представляющим собой E2 (SEQ ID NO: 1176, положение, соответствующее а.к. 247-384, согласно Kabat), E3 (SEQ ID NO: 1177, положение, соответствующее а.к. 385-453, согласно Kabat), E4 (SEQ ID NO: 1178, положение, соответствующее а.к. 454-501, согласно Kabat) и/или E5 (SEQ ID NO: 1179, положение, соответствующее а.к. 502-545, согласно Kabat).

22. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый поверхностный антиген клетки-мишени и/или второй поверхностный антиген клетки-мишени представляют собой CDH3 человека (SEQ ID NO: 1170), и при этом первый и/или третий связывающие домены антигенсвязывающей молекулы по п. 1 связываются с эпитопным кластером CDH3 человека, представляющим собой D2B (SEQ ID NO: 1171, положение, соответствующее а.к. 253-290, согласно Kabat), D2C (SEQ ID NO: 1172, положение, соответствующее а.к. 291-327, согласно Kabat), D3A (SEQ ID NO: 1173, положение, соответствующее а.к. 328-363, согласно Kabat) и D4B (SEQ ID NO: 1174, положение, соответствующее а.к. 476-511, согласно Kabat), предпочтительно D4B (SEQ ID NO: 1174, положение, соответствующее а.к. 476-511, согласно Kabat), как определено посредством анализа мышиной химерной последовательности, описанного в данном документе.

23. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где как второй, так и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют (i.) аффинность, которая ниже, чем аффинность, характеризующаяся значением KD, составляющим приблизительно 1,2x10-8 M, измеренным посредством поверхностного плазмонного

резонанса (SPR), или (ii.) аффинность, характеризующуюся значением KD, составляющим приблизительно 1,2x10-8 M, измеренным посредством SPR.

24. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют аффинность, характеризующуюся значением KD от приблизительно 1,0x10-7 до 5,0x10-6 M, измеренным посредством SPR, предпочтительно от приблизительно 1,0 до 3,0x10-6 M, более предпочтительно приблизительно 2,5x10-6 M, измеренным посредством SPR.

25. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены (связывающие CD3 домены) имеют аффинность, характеризующуюся значением KD от приблизительно 1,0x10-7 до 5,0x10-6 M, измеренным посредством SPR, предпочтительно от приблизительно 1,0 до 3,0x10-6 M, более предпочтительно приблизительно 2,5x10-6 M, измеренным посредством SPR.

26. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где каждый из второго и четвертого связывающих доменов (связывающих CD3 доменов) отдельно характеризуется активностью, которая в по меньшей мере приблизительно 10 раз, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 50 раз или более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 100 раз ниже активности одного связывающего CD3 домена, содержащего VH в соответствии с SEQ ID NO 43 и VL в соответствии с SEQ ID NO 44 (т. е. в контексте нацеливания на одну мишень в отличие от контекста нацеливания на две мишени).

27. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO 37-39, 45-47, 53-55, 61-63, 69-71, 436-438, 1126-1128, 1136-1138, 1142-1144 и 1148-1150, и участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из SEQ ID NO 40-42, 48-50, 56-58, 64-66, 72-74, 439-441, 1129-1131, 1139-1141, 1145-1147 и 1151-1153, предпочтительно 61-63 и 64-66.

28. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75, 442 и 1132, предпочтительно 67.

29. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VL, выбранный из SEQ ID NO 44, 52, 60, 68, 76, 443 и 1133, предпочтительно 68.

30. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где второй и четвертый связывающие домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO 43, 51, 59, 67, 75442 и 1132, предпочтительно 67, и участок VL, выбранный из SEQ ID NO 44, 52,

60, 68 и 76, 443 и 1133, предпочтительно 68, при этом, если участок VH представлен 1132, а участок VL представлен 1133, второй и/или четвертый связывающие домены, представленные в виде домена scFab, дополнительно предусматривают домен CH1 под SEQ ID NO: 1134 и домен CLK под SEQ ID NO: 1135, и при этом участки VH и VL связаны друг с другом посредством линкера, предпочтительно выбранного из SEQ ID NO 1, 3 и 1125.

31. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1154 в качестве CDR-H1, при этом X1 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) представляет собой S или N, X2 представляет собой Y или S, X3 представляет собой P или W, X4 представляет собой I или M, и X5 представляет собой Y, N или H; SEQ ID NO: 1155 в качестве CDR-H2, при этом X1 представляет собой K, V, N или R; X2 представляет собой A, D, R, Y, S, W или H; X3 представляет собой Y, S, P, G или T; X4 представляет собой S, G или K; X5 представляет собой A, V, D, K, G или T; X6 представляет собой A, V, D, K, S, G или H; X7 представляет собой Y, G или E; X8 представляет собой K, I или N; X9 представляет собой A, S или N; X10 представляет собой S, Q или G; X11 представляет собой S или K; X12 представляет собой F или V; и X13 представляет собой K или Q; и SEQ ID NO: 1156 в качестве CDR-H3, при этом X1 представляет собой F или Q; X2 представляет собой R, K, S или W; X3 представляет собой G или D; X4 представляет собой Y, P или R; X5 представляет собой R, S, G, N или T; X6 представляет собой Y, A или H; X7 представляет собой F, L или M; X8 представляет собой A или V; и X9 представляет собой Y или V; и при этом первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VL, содержащий SEQ ID NO: 1158 в качестве CDR-L1, при этом X1 представляет собой K или R, X2 представляет собой A или S; X3 представляет собой Q, D, S, G или E; X4 представляет собой S, D или N; X5 представляет собой V, L или I; X6 представляет собой K, Y, S или H; X7 представляет собой S или N; X8 представляет собой F, L или M; и X9 представляет собой A, N или H; SEQ ID NO: 1159 в качестве CDR-L2, при этом X1 представляет собой Y, G, W или N; X2 представляет собой T или A; X3 представляет собой S или K; X4 представляет собой T, N или R; X5 представляет собой L или R; X6 представляет собой E, A, V или H; и X7 представляет собой S или E; и SEQ ID NO: 1160 в качестве CDR-L3, при этом X1 представляет собой Q или V; X2 представляет собой Q, N или H; X3 представляет собой F, L, Y, W, N или H; X4 представляет собой A, D, Y, S или N; X5 представляет собой Q, R, S, G, W или M; X6 представляет собой T, Y или F; и X7 представляет собой F,Y или L.

32. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1162 в качестве CDR-H1, при этом X1 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) представляет собой S, G или D; X2 представляет собой Y, A, G или F; X3 представляет собой I, W или M; и X4 представляет собой V, S, G, T или H; SEQ ID NO: 1163 в качестве CDR-H2, при этом X1 представляет собой A, S, N, W, Y или V; X2 представляет собой Y, S или N; X3 представляет собой Y, G, P или S; X4 представляет собой D, H, S или N; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой E, G или S; X7 представляет собой G, S, N, F, T или Q; X8 представляет собой S, W, K, D, I или T; X9 представляет собой Y или N; X10 представляет собой A или N; X11 представляет собой A, P, N, D, E, I или Q; X12 представляет собой D, A, S или K; X13 представляет собой V, L или F; X14 представляет собой K или Q; и X15 представляет собой G или S; и SEQ ID NO: 1164 в качестве CDR-H3, при этом X1 представляет собой D, E или V; X2 представляет собой R, G или E; X3 представляет собой Y, A или N; X4 представляет собой S, Y, V или H; X5 представляет собой A, P, F, Y или H; X6 представляет собой R или S; X7 представляет собой E или G; X8 представляет собой Y или L; X9 представляет собой R, Y или L; X10 представляет собой Y или G; X11 представляет собой D или Y; X12 представляет собой R, Y или F; X13 представляет собой M, S, F, D или Y; X14 представляет собой A, G, S или T; X15 представляет собой L, M или F; и X16 представляет собой Y, I или V; и при этом первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VL, содержащий SEQ ID NO: 1166 в качестве CDR-L1, при этом X1 представляет собой A или S; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой E или Q; X4 представляет собой G, S или K; X5 представляет собой I, L, V или F; X6 представляет собой R, G или S; X7 представляет собой D, S, N или T; X8 представляет собой A, S, K или T; X9 представляет собой Y или W; X10 представляет собой V или L; и X11 представляет собой Y или A; SEQ ID NO 1167 в качестве CDR-L2, при этом X1 представляет собой A, G или Q; X2 представляет собой A или S; X3 представляет собой S или T; X4 представляет собой G, S, K, I или T; X5 представляет собой R или L; X6 представляет собой A, P или Q; и X7 представляет собой S или T; и SEQ ID NO 1168 в качестве CDR-L3, при этом X1 представляет собой A или Q; X2 представляет собой Y, S, A или T; X3 представляет собой G, E, Y, H или Q; X4 представляет собой A или S; X5 представляет собой S, T или F; X6 представляет собой P или T; X7 представляет собой R, A, L или F; и X8 представляет собой V или T.

33. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с CDH3 и содержат участок VH под SEQ ID NO: 1157, при этом (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) X1 представляет собой Q или E; X2 представляет собой V, L; X3 представляет собой Q, E; X4 представляет собой A или G; X5 представляет собой G или E; X6 представляет собой V или L; X7 представляет собой K или V; X8 представляет собой K или Q, X9 представляет собой A или G, X10 представляет собой V или L, X11 представляет собой K или R, X12 представляет собой V или L, X13 представляет собой A или K, X14 представляет собой Y или F, X15 представляет собой T или S, X16 представляет собой T или S, X17 представляет собой S или N, X18 представляет собой Y или S, X19 представляет собой P или W, X20 представляет собой I или M, X21 представляет собой Y, N или H, X22 представляет собой T или A, X23 представляет собой Q или K, X24 представляет собой V или M, X25 представляет собой S или G, X26 представляет собой K, V, N или R, X27 представляет собой A, D, R, Y, S, W или H, X28 представляет собой Y, S, P, Gr или T, X29 представляет собой S, K или G, X30 представляет собой A, V, D, K или T; X31 представляет собой A, D, K, S, G или H; X32 представляет собой Y, G или E, X33 представляет собой K, I или N, X34 представляет собой A, S или N, X35 представляет собой S, Q или G, X36 представляет собой S или K, X37 представляет собой F или V, X38 представляет собой Q или K, X39 представляет собой F или V, X40 представляет собой I или M, X41 представляет собой T или S, X42 представляет собой V, I или R, X43 представляет собой T, K или N, X44 представляет собой T, A, S или K, X45 представляет собой S или N, X46 представляет собой A, V или L, X47 представляет собой L или M, X48 представляет собой Q или E, X49 представляет собой L или M, X50 представляет собой S или N, X51 представляет собой S или R, X52 представляет собой T или R, X53 представляет собой A или S, X54 представляет собой G, D или E; X55 представляет собой T или S, X56 представляет собой T, K или R, X57 представляет собой S, Q, W или R, X58 представляет собой D или G, X59 представляет собой Y, P или R; X60 представляет собой F, S, G, N или T, X61 представляет собой Y, A или H, X62 представляет собой A, - или V, X63 представляет собой F или M, X64 представляет собой Y или V; X65 представляет собой T, L или M; и участок VL под SEQ ID NO 1161, при этом X1 представляет собой D или E; X2 представляет собой Q или V; X3 представляет собой L, M; X4 представляет собой A, S или D; X5 представляет собой F, S или T; X6 представляет собой A или S; X7 представляет собой A или V; X8 представляет собой P, V или L; X9 представляет собой D или E; X10 представляет собой A или V; X11 представляет собой I или L; X12 представляет собой T, S или N; X13

представляет собой K или R; X14 представляет собой A, S; или X15 представляет собой Q, D, S, G или E; X16 представляет собой S, D или N; X17 представляет собой V, I или L; X18 представляет собой K, Y, S или H; X19 представляет собой S или N; X20 представляет собой F, L или M; X21 представляет собой A, N или H; X22 представляет собой K или Q; X23 представляет собой A, P или V; X24 представляет собой K или R; X25 представляет собой I или V; X26 представляет собой Y, G, W или N; X27 представляет собой T или A; X28 представляет собой S или K; X29 представляет собой T, N или R; X30 представляет собой L или R; X31 представляет собой E, A, V или H; X32 представляет собой S или E; X33 представляет собой A, S, V или D; X34 представляет собой D или E; X35 представляет собой T или K; X36 представляет собой S или R; X37 представляет собой A, S или P; X38 представляет собой F или V; X39 представляет собой A, G; X40 представляет собой T или V; X41 представляет собой Q или V; X42 представляет собой Q, N, H; X43 представляет собой F, L, Y, W, N или H; X44 представляет собой A, D, Y, S или N; X45 представляет собой Q, R, S, G, W или M; X46 представляет собой F, Y или T; X47 представляет собой F, Y или L; X48 представляет собой V или L; и X49 представляет собой D или E (при этом предусматривается, что все а.к. для каждого положения предпочтительно представлены альтернативным вариантом, предусматриваемым “или”, даже если это не указано явным образом).

34. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены связываются с MSLN и содержат участок VH под SEQ ID NO: 1165, при этом (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей) X1 представляет собой E или Q; X2 представляет собой V, L или Q; X3 представляет собой E или Q; X4 представляет собой A, G или P; X5 представляет собой E или G; X6 представляет собой V или L; X7 представляет собой V или K; X8 представляет собой K или Q; X9 представляет собой G или S; X10 представляет собой E, A, G или R; X11 представляет собой S или T; X12 представляет собой V или L; X13 представляет собой R, S или K; X14 представляет собой V или L; X15 представляет собой S или T; X16 представляет собой A, K или T; X17 представляет собой A или V; X18 представляет собой Y, I или F; X19 представляет собой S или T; X20 представляет собой S или F; X21 представляет собой S или T; X22 представляет собой D, G или S; X23 представляет собой Y, G, A или F; X24 представляет собой I, W или M; X25 представляет собой G, S, V, T или H; X26 представляет собой I или V; X27 представляет собой A или P; X28 представляет собой M, K или Q; X29 представляет собой G или C; X30 представляет собой I, M, V или L; X31 представляет собой A, G или S; X32 представляет собой A, S, N,

W, Y или V; X33 представляет собой Y, S или N; X34 представляет собой Y, G, P или S; X35 представляет собой D, H, S или N; X36 представляет собой G или S; X37 представляет собой E, G или S; X38 представляет собой G, S, N, F, T или Q; X39 представляет собой S, K, W, D, I или T; X40 представляет собой Y или N; X41 представляет собой A или N; X42 представляет собой A, P, N, E, D, I или Q; X43 представляет собой D, A, S или K; X44 представляет собой V, L или F; X45 представляет собой K, Q; X46 представляет собой G или S; X47 представляет собой V или F; X48 представляет собой I или M; X49 представляет собой S или T; X50 представляет собой R или V; X51 представляет собой N или T; X52 представляет собой A или S; X53 представляет собой I или K; X54 представляет собой S или N; X55 представляет собой S, T или Q; X56 представляет собой A, L или F; X57 представляет собой Y, S или F; X58 представляет собой L или M; X59 представляет собой E, K или Q; X60 представляет собой M или L; X61 представляет собой S или N; X62 представляет собой R или S; X63 представляет собой V или L; X64 представляет собой R или T; X65 представляет собой A или S; X66 представляет собой D, A или E; X67 представляет собой R или K; X68 представляет собой D, E, V или L; X69 представляет собой E, R, G или P; X70 представляет собой R, A, N или Y; X71 представляет собой G, S, Y, V или H; X72 представляет собой A, P, F, D или Y; X73 представляет собой R или G; X74 представляет собой M, R, S или D; X75 представляет собой E или G; X76 представляет собой Y или L; X77 представляет собой Y или F; X78 представляет собой Y, S или F; X79 представляет собой A, G, S, T или H; X80 представляет собой L, M или F; X81 представляет собой Y, I или V; и X82 представляет собой L, M или T; и участок VL под SEQ ID NO 1169 (число, следующее после “X”, указывает на порядковый номер “X” в соответствующей аминокислотной последовательности в ориентации от N- до C-конца в таблице последовательностей), при этом X1 представляет собой E, S или D; X2 представляет собой Y, I или L; X3 представляет собой E, V или T; X4 представляет собой V, L или M; X5 представляет собой P или S; X6 представляет собой G или S; X7 представляет собой S или T; X8 представляет собой V или L; X9 представляет собой A, V или L; X10 представляет собой P или V; X11 представляет собой E, Q или D; X12 представляет собой R или T; X13 представляет собой A или V; X14 представляет собой S или T; X15 представляет собой I или L; X16 представляет собой S или T; X17 представляет собой A или S; X18 представляет собой G или S; X19 представляет собой E или Q; X20 представляет собой G, S или K; X21 представляет собой I, V, L или F; X22 представляет собой R, G или S; X23 представляет собой D или S; X24 представляет собой A, S, N, K или T; X25 представляет собой Y, W или M; X26 представляет собой V или L; X27 представляет собой Y или A; X28 представляет собой K или Q; X29 представляет собой A, S или V; X30 представляет собой R, V или K;

X31 представляет собой V или L; X32 представляет собой A, G или Q; X33 представляет собой A или S; X34 представляет собой S или T; X35 представляет собой G, S, K, I или T; X36 представляет собой R или L; X37 представляет собой A, P или Q; X38 представляет собой S или T; X39 представляет собой I или V; X40 представляет собой E, S или D; X41 представляет собой G или N; X42 представляет собой N или T; X43 представляет собой D или T; X44 представляет собой A или F; X45 представляет собой R, G или S; X46 представляет собой L или T; X47 представляет собой E или Q; X48 представляет собой A или P; X49 представляет собой E или M; X50 представляет собой E или F; X51 представляет собой D, V или T; X52 представляет собой A или Q; X53 представляет собой Y, S, A или T; X54 представляет собой G, E, Y, H или Q; X55 представляет собой A или S; X56 представляет собой S, T или F; X57 представляет собой P или T; X58 представляет собой R, A, L или F; X59 представляет собой V или T; X60 представляет собой P или C; X61 представляет собой V или L; X62 представляет собой E или T; X63 представляет собой I или V; и X64 представляет собой L или K (при этом предусматривается, что все а.к. для каждого положения предпочтительно представлены альтернативным вариантом, предусматриваемым “или”, даже если это не указано явным образом).

35. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из SEQ ID NO: 77-79, 86-88, 95-97, 103-105, 111-113, 119-121, 127-129, 135-137, 143-145, 151-153, 159-161, 168-170, 177-179, 185-187, 194-196, 203-205, 212-214, 221-223, 230-232, 238-240, 334-336, 356-358, 365-367, 376-378, 385-387 и 194, 432 и 196, 446-448, 454-456, 462-464, 470-472, 478-480, 486-488, 494-496, 502-504, 510-512, 518-520, 526-528, 534-536, 542-544, 550-552, 558-560, 566-568, 574-576, 582-584, 590-592, 598-600, 606-608, 614-616, 622-624, 630-632, 638-640, 646-648, 654-656, 662-664, 670-672, 678-680, 686-688, 694-696, 702-704, 710-712, 718-720, 726-728, 734-736, 742-744, 750-752, 758-760, 766-768, 774-776, 782-784, 790-792, 798-800, 806-808, 814-816, 822-826, 830-832, 838-840, 846-848, 854-856, 862-864, 870-872, 878-880, 886-888, 894-896, 902-904, 910-912, 918-920, 926-928, 934-936, 942-944, 950-952, 958-960, 966-968, 974-976, 982-984, 990-992, 998-1000, 1006-1008, 1014-1016, 1022-1024, 1030-1032, 1038-1040, 1046-1048, 1054-1056 и 1062-1064, или предпочтительно любую комбинацию CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 86-88 и 194, 432 и 196 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 194, 432 и 196 для первого и 86-88 для третьего связывающих доменов.

36. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL, содержащий CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из SEQ ID NO: 80-82, 89-91, 98-100, 106-108, 114-116, 122-124, 130-132, 138-140, 146-148, 154-156, 162-164, 171-173, 180-182, 188-190, 197-199, 206-208, 215-217, 224-226, 233-235, 241-243, 337-339, 359-361, 368-370, 379-381, 388-390, 449-451, 457-459, 465-467, 473-475, 481-483, 489-491, 497-499, 505-507, 513-515, 521-523, 529-531, 537-539, 545-547, 553-555, 561-563, 569-571, 577-579, 585-587, 593-595, 601-603, 609-611, 617-619, 625-627, 633-635, 641-643, 649-651, 657-659, 665-667, 673-675, 681-683, 689-691, 697-699, 705-707, 713-715, 721-723, 729-731, 737-739, 745-747, 753-755, 761-763, 769-771, 777-779, 785-787, 793-795, 801-803, 809-811, 817-819, 825-829, 833-835, 841-843, 849-851, 857-859, 865-867, 873-875, 881-883, 889-891, 897-899, 905-907, 913-915, 921-923, 929-931, 937-939, 945-947, 953-955, 961-963, 969-971, 977-979, 985-987, 993-995, 1001-1003, 1009-1011, 1017-1019, 1025-1027, 1033-1035, 1041-1043, 1049-1051, 1057-1059 и 1065-1067, или предпочтительно любую комбинацию CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 89-91 и 197-199 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 197-199 для первого и 89-91 для третьего связывающих доменов.

37. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VH, выбранный из SEQ ID NO: 83, 92, 101, 109, 117, 125, 133, 141, 149, 157, 165, 174, 183, 191, 200, 209, 218, 227, 236, 244, 340, 362, 371, 382, 391 и 433, 452, 460, 468, 476, 484, 492, 500, 508, 516, 524, 532, 540, 548, 556, 564, 572, 580, 588, 596, 604, 612, 620, 628, 636, 644, 652, 660, 668, 676, 684, 692, 700, 708, 716, 724, 732, 740, 748, 756, 764, 772, 780, 788, 796, 804, 812, 820, 828, 836, 844, 852, 860, 868, 876, 884, 892, 900, 908, 916, 924, 932, 940, 948, 956, 964, 972, 980, 988, 996, 1004, 1012, 1020, 1028, 1036, 1044, 1052, 1060 и 1068, или предпочтительно любой из VH, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 433 и 92 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 433 для первого и 92 для третьего связывающих доменов.

38. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL, выбранный из SEQ ID NO: 84, 93, 102, 110, 118, 126, 134, 142, 150, 158, 166, 175, 184, 192, 201, 210, 219, 228, 237, 245, 341, 363, 372, 383, 392, 453, 461, 469, 477, 485, 493, 501, 509, 517, 525, 533, 541, 549, 557, 565, 573, 581, 589, 597, 605, 613, 621, 629, 637, 645, 653, 661, 669, 677, 685, 693, 701, 709, 717, 725, 733, 741, 749, 757, 765, 773, 781, 789, 797, 805, 813, 821, 829, 837, 845, 853,

861, 869, 877, 885, 893, 901, 909, 917, 925, 933, 941, 949, 957, 965, 973, 981, 989, 997, 1005, 1013, 1021, 1029, 1037, 1045, 1053, 1061 и 1069, или предпочтительно любой из VL, совместно раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 200 и 93 для первого и третьего связывающих доменов соответственно, более предпочтительно 200 для первого и 93 для третьего связывающих доменов.

39. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где первый и/или третий связывающие (мишень) домены содержат участок VL с повышенной стабильностью, обеспечиваемой посредством замены одной аминокислоты (E на I), выбранный из SEQ ID NO: 85, 94, 193, 202, 211, 220, 229, 364, 384, 393, предпочтительно 94 и 202.

40. Антигенсвязывающая молекула по любому из предыдущих пунктов, где аминокислотная последовательность выбрана из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 246-323 или 330-332, 351-355, 373-375, 394-410, 434, 1073, 1075-1080 или любой другой полноразмерной нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы, раскрытых в таблице последовательностей, представляющей собой табл. 52, предпочтительно 434.

41. Полинуклеотид, кодирующий антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-40.

42. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 41.

43. Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом по п. 41 или вектором по п. 42.

44. Способ получения антигенсвязывающей молекулы по любому из пп. 1-40, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих экспрессию антигенсвязывающей молекулы, и извлечение полученной антигенсвязывающей молекулы из культуры.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-34 или полученную согласно способу по п. 44.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, которая является стабильной в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C.

47. Антигенсвязывающая молекула по пп. 1-40 или полученная согласно способу по п. 45 для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности проявлений заболевания, выбранного из пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунологического нарушения.

48. Антигенсвязывающая молекула по п. 47, где заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), неходжкинскую лимфому (NHL),

немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы и колоректальный рак (CRC).

49. Способ лечения или уменьшения интенсивности проявлений пролиферативного заболевания, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту молекулы, содержащей одну полипептидную цепь, где молекула содержит

(i.) первый связывающий домен, который содержит паратоп, который специфично связывается с первым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA1),

(ii.) второй связывающий домен, который содержит паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

(iii.) третий связывающий домен, который содержит паратоп, который специфично связывается со вторым поверхностным антигеном клетки-мишени (например, TAA2), и

(iv.) четвертый связывающий домен, который содержит паратоп, который специфично связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека и/или представителя рода Macaca,

при этом антигенсвязывающая молекула представляет собой одну полипептидную цепь, при этом первый поверхностный антиген клетки-мишени и второй поверхностный антиген клетки-мишени не являются идентичными,

при этом первый связывающий домен и второй связывающий домен образуют первую биспецифическую структурную единицу, а третий и четвертый связывающие домены образуют вторую биспецифическую структурную единицу, и

при этом молекула содержит спейсерную структурную единицу, характеризующуюся молекулярной массой, составляющей по меньшей мере приблизительно более приблизительно 5 кДа, и/или характеризующуюся длиной, составляющей более чем 50 аминокислот, при этом спейсерная структурная единица обеспечивает разнесение первой и второй биспецифических структурных единиц и выбрана из группы, состоящей из убиквитина, бета-2-микроглобулина, домена SAND, зеленого флуоресцентного белка (GFP), домена VHH антитела ламы, домена PSI из Met-рецептора, фибронектинового домена III типа из тенасцина, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкина-4, эктодомена CD137L, интерлейкина-2, связывающего PD-1 домена из лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) человека, Tim-3 (AS 24-130), MiniSOG, домена белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1), человеческого сывороточного альбумина (HSA) и Fc-домена или его димера или тримера, при этом каждый Fc-домен содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирный участок, домены CH2 и CH3, шарнирный участок и дополнительные

домены CH2 и CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера, и эта спейсерная структурная единица расположена между первой и второй биспецифическими структурными единицами,

включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению или полученной согласно способу по настоящему изобретению, при этом заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы и/или колоректальный рак.

50. Способ по п. 49, где способ включает воздействие на ассоциированную с заболеванием мишень, в значительной степени коэкспрессируемую в находящейся в патофизиологическом состоянии и одной или нескольких находящихся в физиологическом состоянии тканях, путем обеспечения нацеливающейся на несколько мишеней биспецифической антигенсвязывающей молекулы описываемого в данном документе формата, при этом молекула воздействует на (i.) мишень, экспрессируемую как в ассоциированной с заболеванием, так и в находящейся в физиологическом состоянии ткани, и (ii.) дополнительную мишень, которая ассоциирована с заболеванием, но не экспрессируется в находящейся в физиологическом состоянии ткани в соответствии с (i.), при этом способ предпочтительно позволяет избежать образования внутрибрюшных спаек и/или фиброза, если такой мишенью является MSLN.

51. Способ по п. 49, где заболевание представляет собой опухолевое заболевание, рак или иммунологическое нарушение.

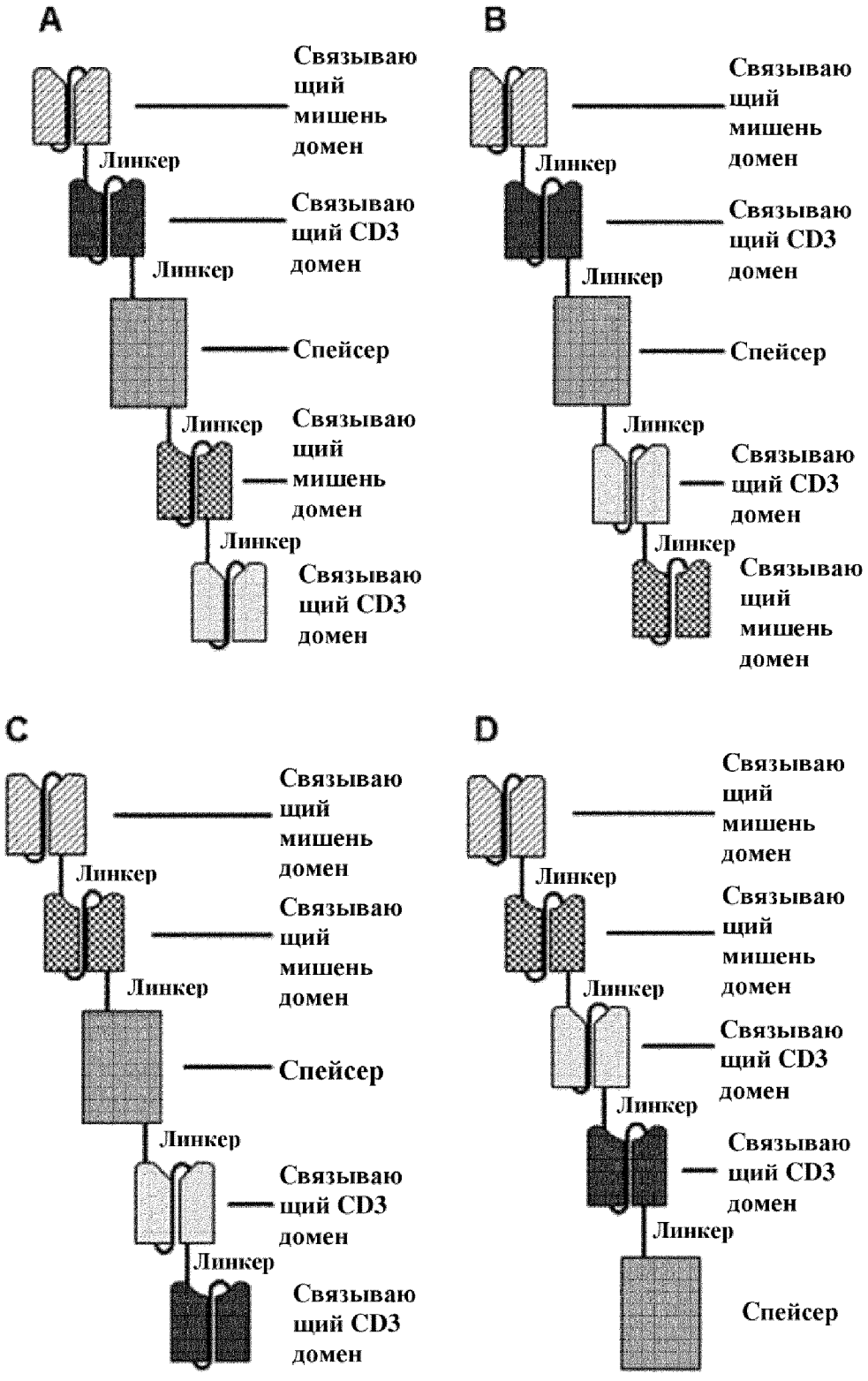
52. Способ по п. 51, где заболевание предпочтительно представляет собой острый миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы и/или колоректальный рак.

53. Способ по п. 49, где TAA1 и TAA2 предпочтительно выбраны из EpCAM и MSLN, MSLN и EpCAM, MSLN и CDH3, CDH3 и MSLN, FLT3 и CLL1 и CLL1 и FLT3.

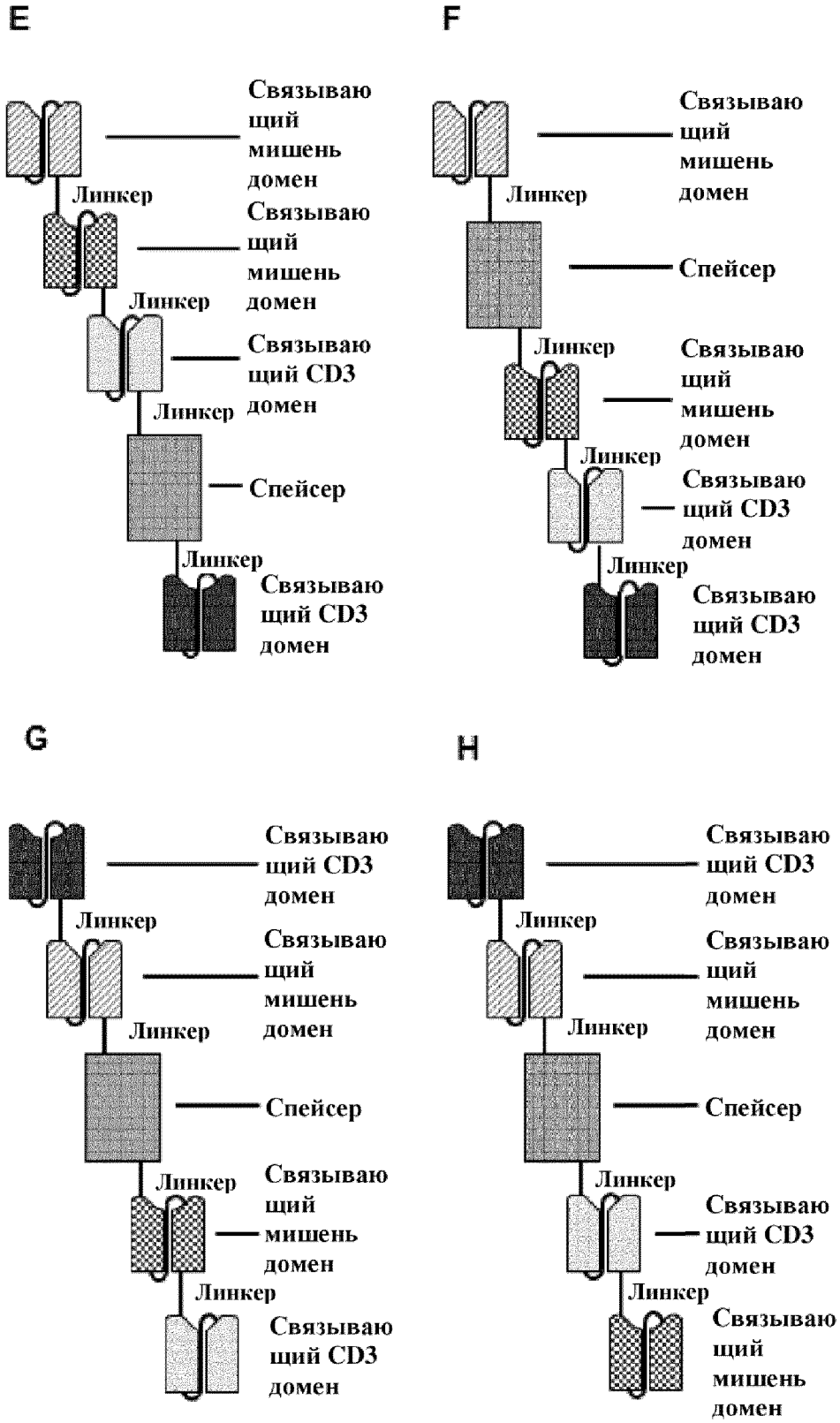
54. Набор, содержащий антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-40 или полученную согласно способу по п. 44, полинуклеотид по п. 41, вектор по п. 42 и/или клетку-хозяина по п. 43.

По доверенности

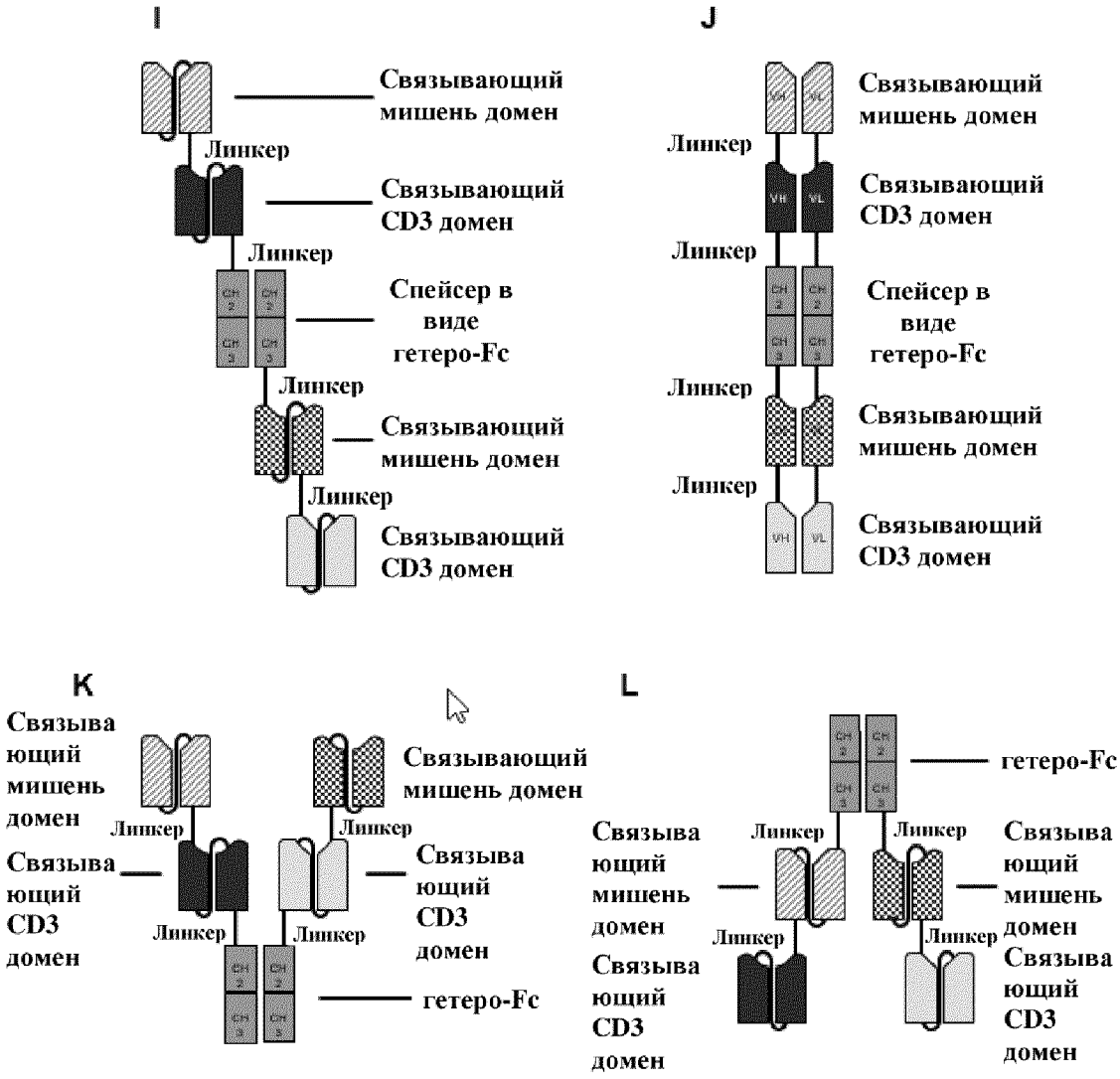
Фиг. 1


A
Связывающий мишень домен
Линкер
Связывающий CD3 домен
Линкер
Спейсер
Линкер
Связывающий мишень домен
Линкер
Связывающий CD3 домен
B
Связывающий мишень домен
Линкер
Связывающий CD3 домен
Линкер
Спейсер
Линкер
Связывающий CD3 домен
Линкер
Связывающий мишень домен
C
Связывающий мишень домен
Линкер
Связывающий мишень домен
Линкер
Спейсер
Линкер
Связывающий CD3 домен
Линкер
Связывающий CD3 домен
D
Связывающий мишень домен
Линкер
Связывающий мишень домен
Линкер
Связывающий CD3 домен
Линкер
Связывающий CD3 домен
Линкер
Спейсер

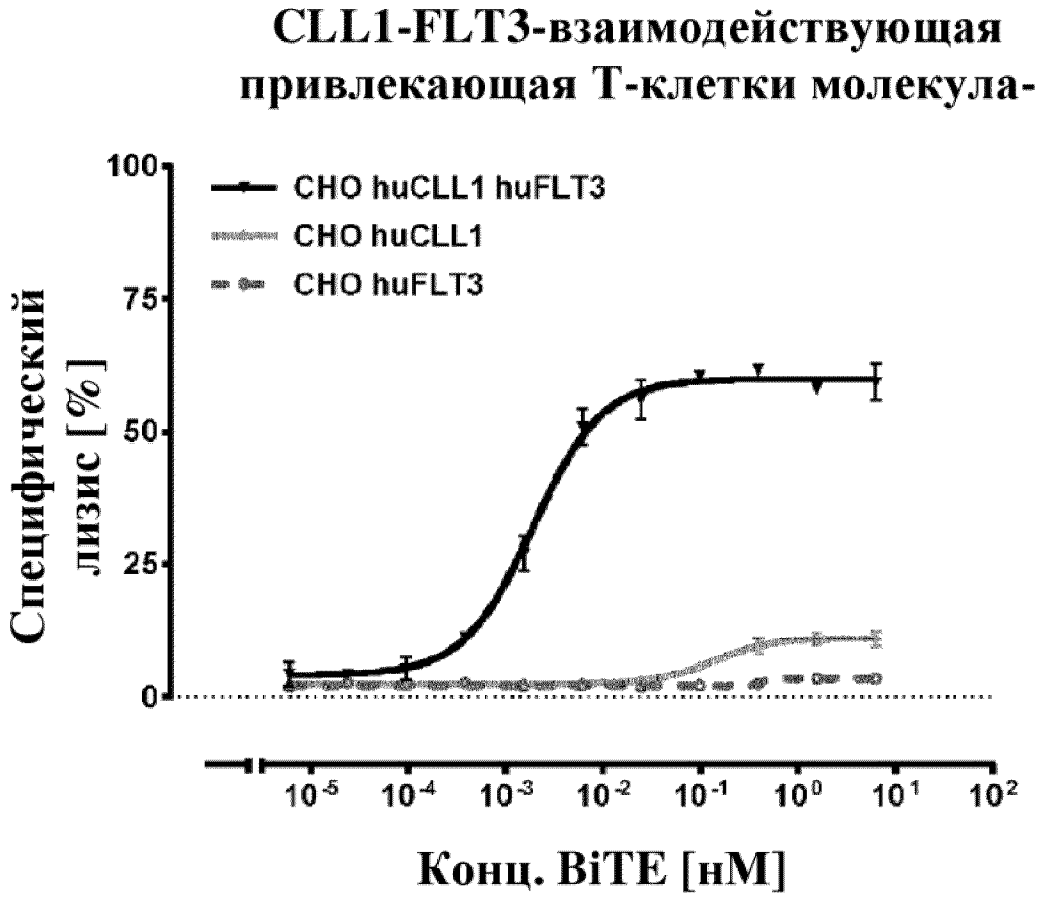
Фиг. 1
(продолж.)



Фиг. 1 (продолж.)

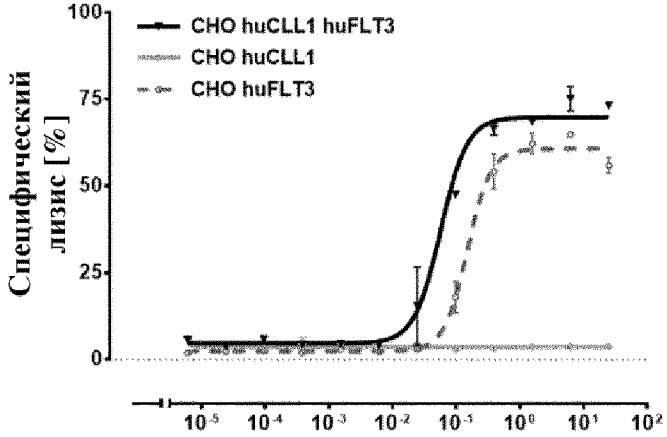


Фиг. 2

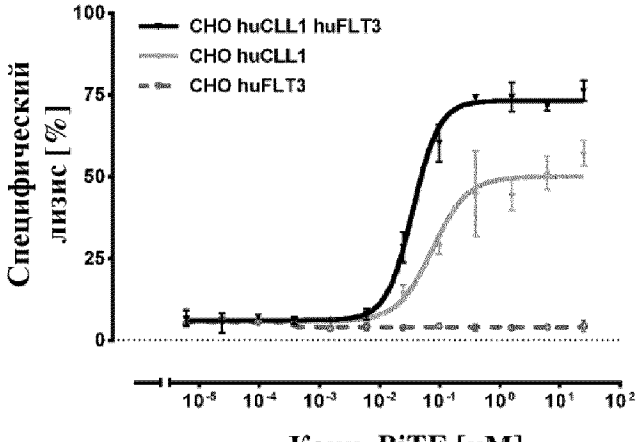

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-
CHO huCLL1 huFLT3
CHO huCLL1
CHO huFLT3
Специфический лизис [%]
100
75
50
25
0
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Конц. BiTE [нМ]

Фиг. 2 (продолжение)

B) **CLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**

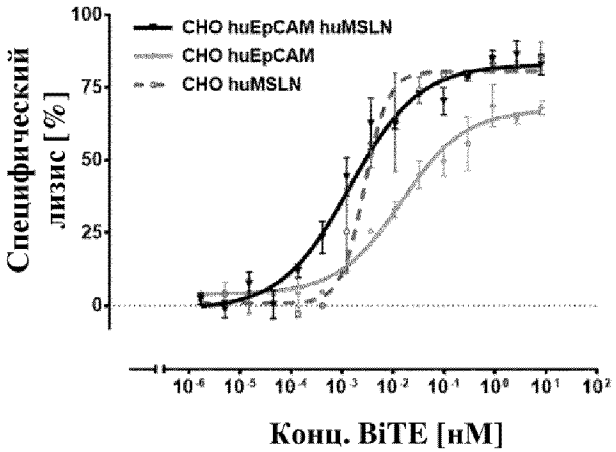


C) **CLL1-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**



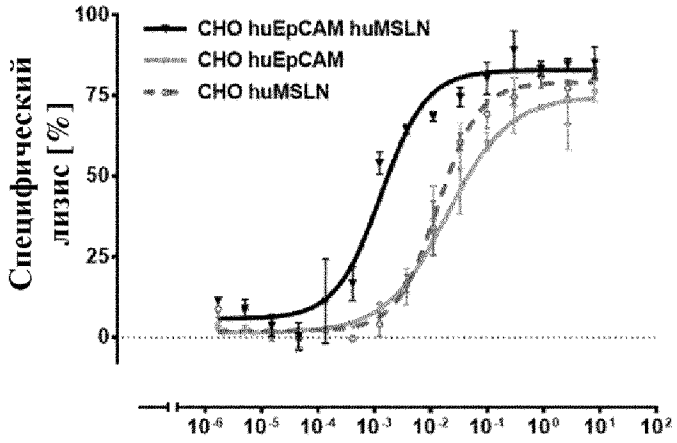
Фиг. 3

A) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**

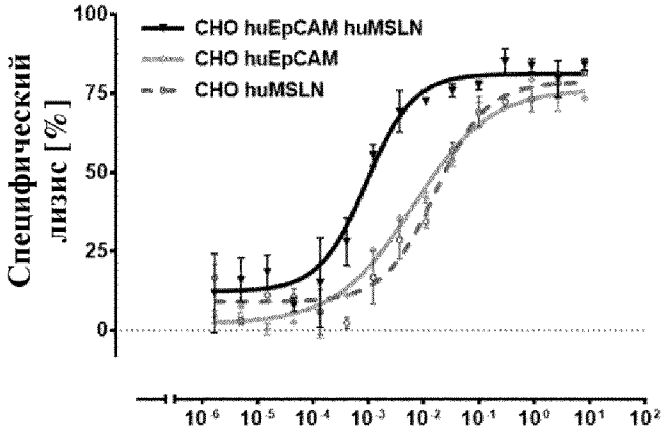


Фиг. 3 (продолжение)

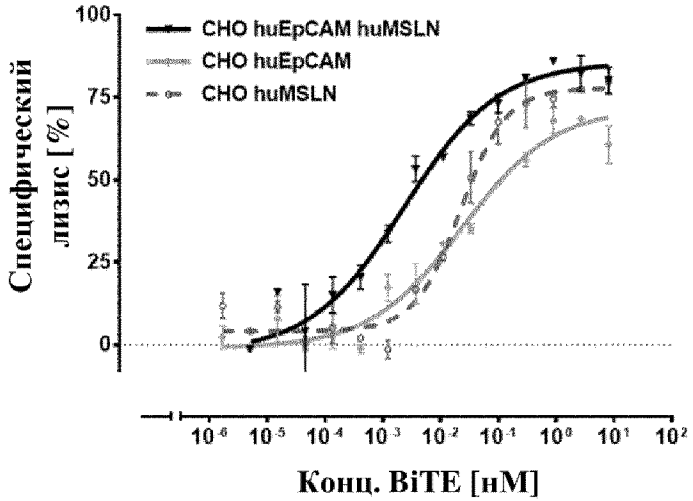
B) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2**



C) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3**

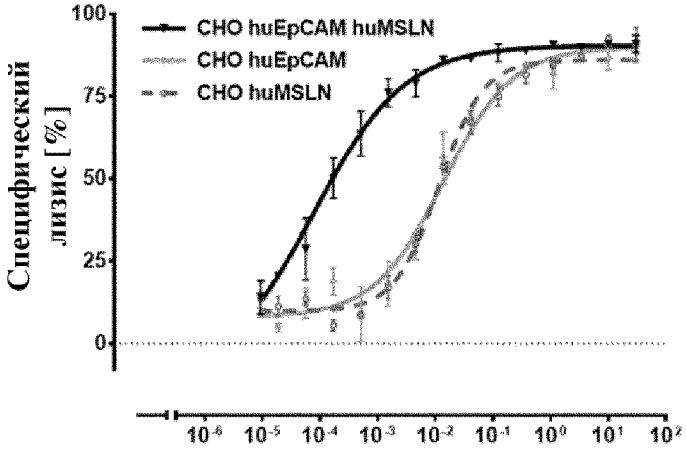


D) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4**

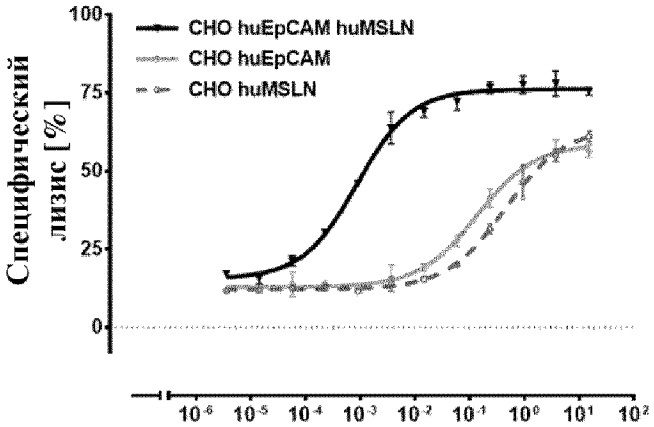


Фиг. 3 (продолжение)

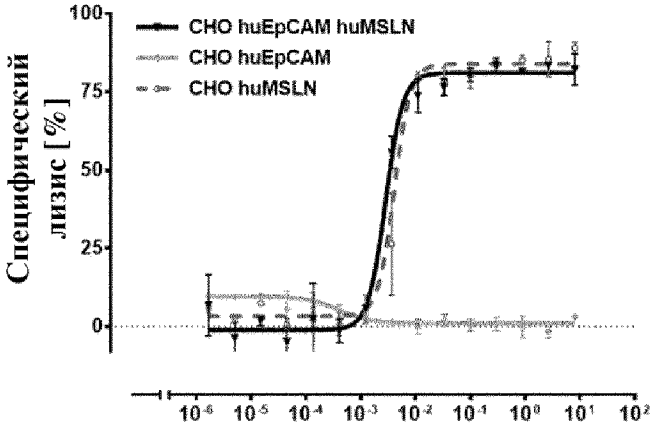
E) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5**



F) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6**

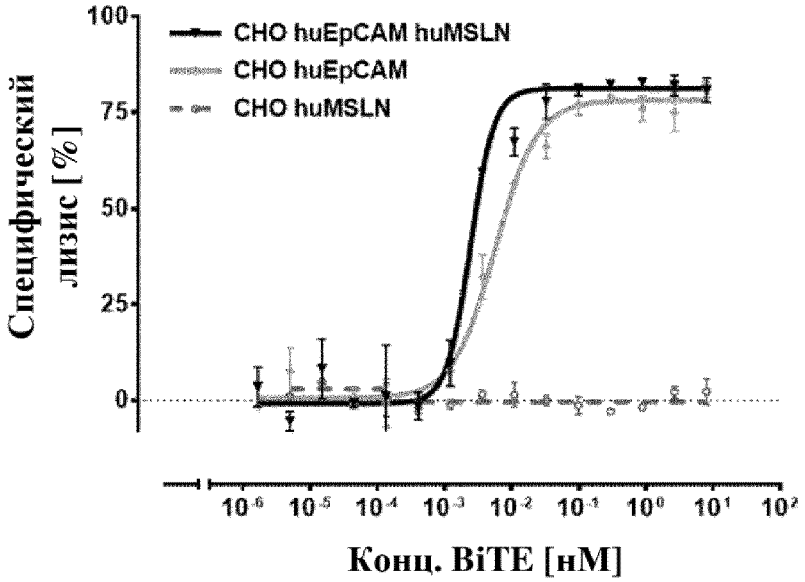


G) **MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**



Фиг. 3 (продолжение)

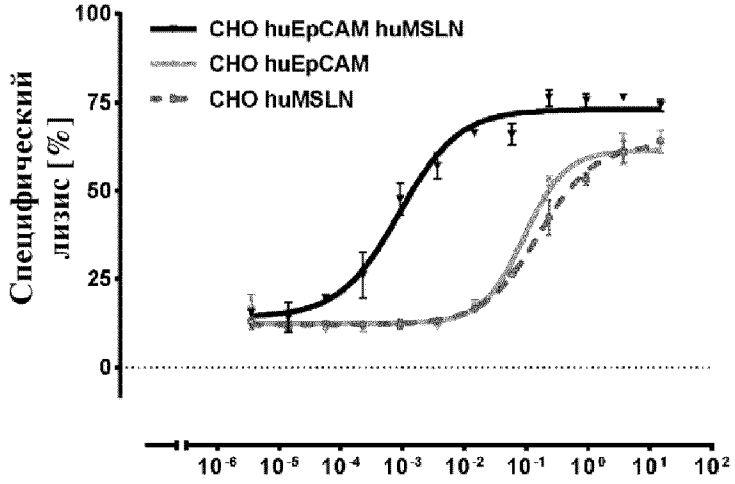
H) **EpCAM-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**



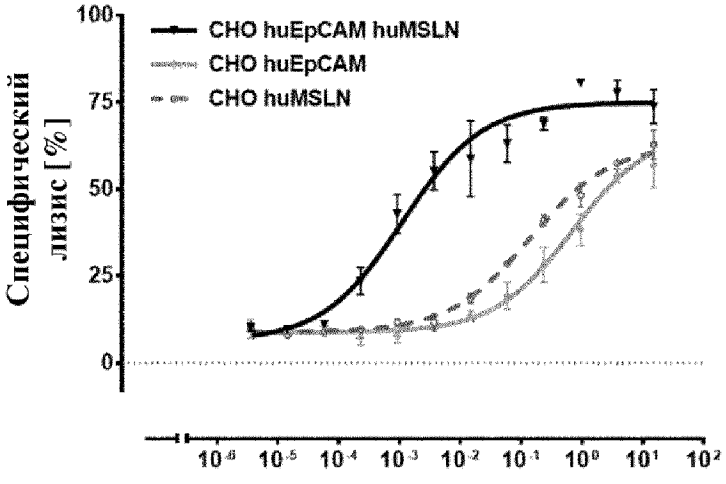
Фиг. 4

A) (1-2)

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



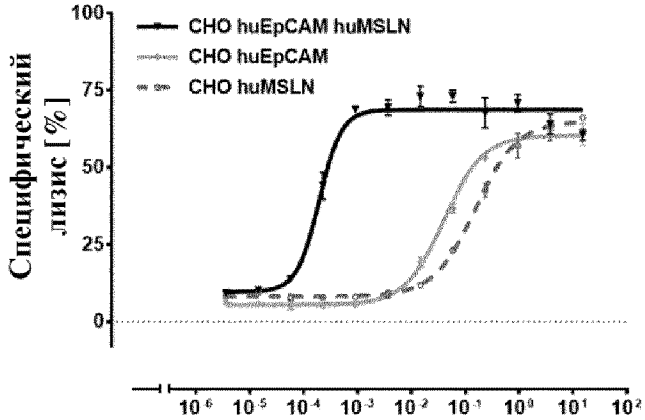
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2



Фиг. 4 (продолжение)

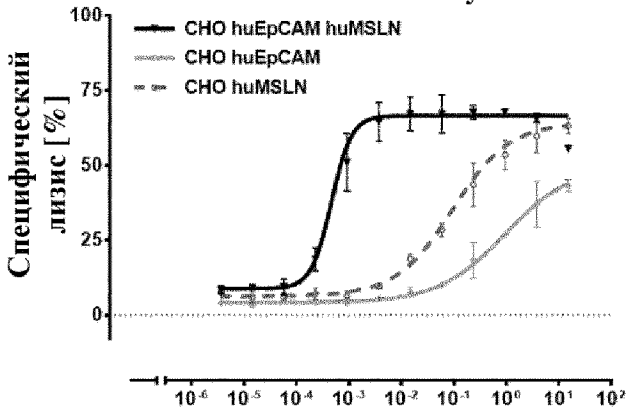
B) (1-4)

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



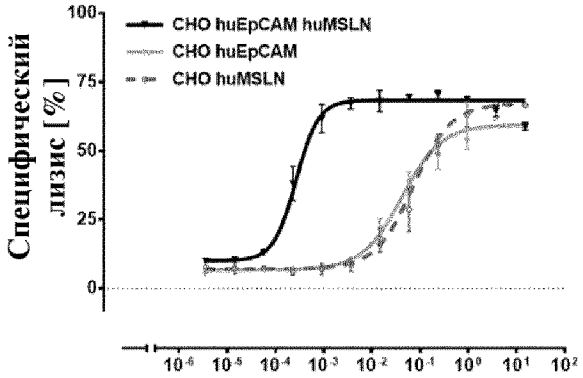
Конц. BiTE [нМ]

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2



Конц. BiTE [нМ]

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3

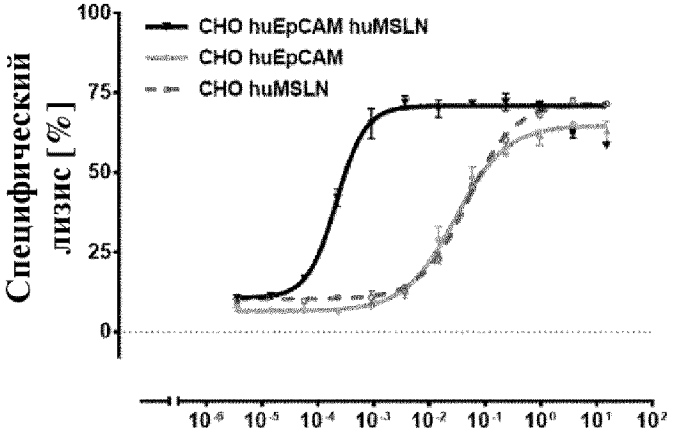


Конц. BiTE [нМ]

Фиг. 4 (продолжение)

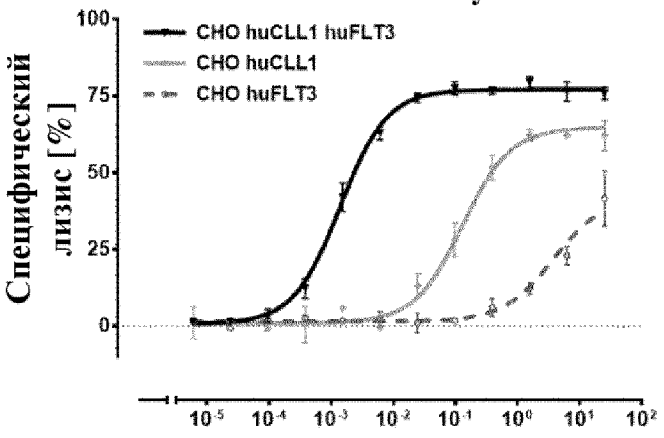
B) (1-4)

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4



C) (1-4)

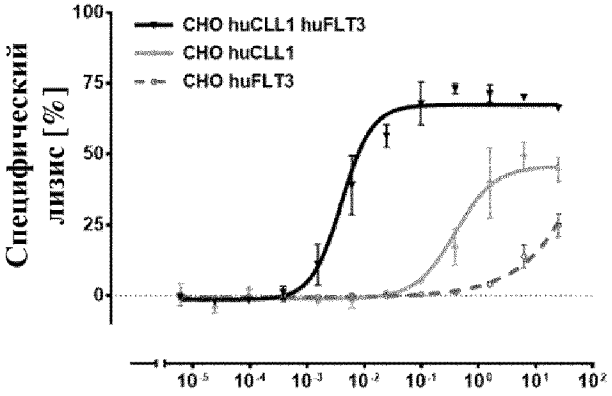
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



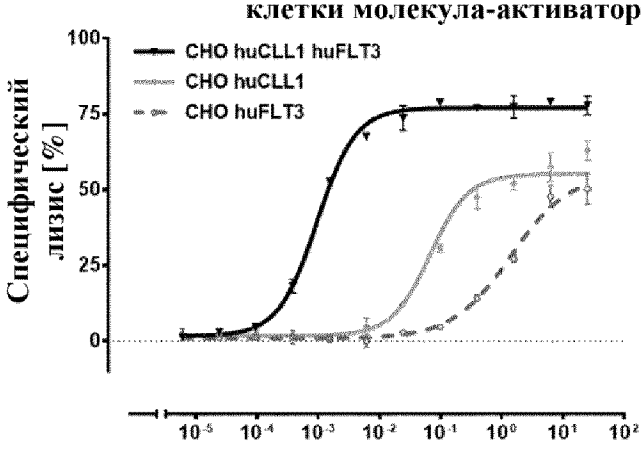
Фиг. 4 (продолжение)

C) (1-4)

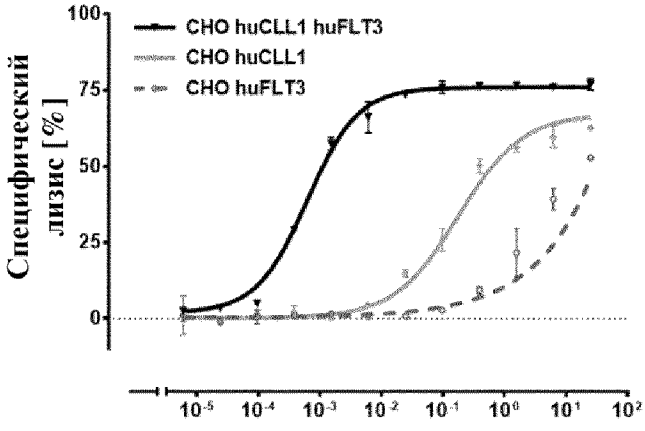
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2



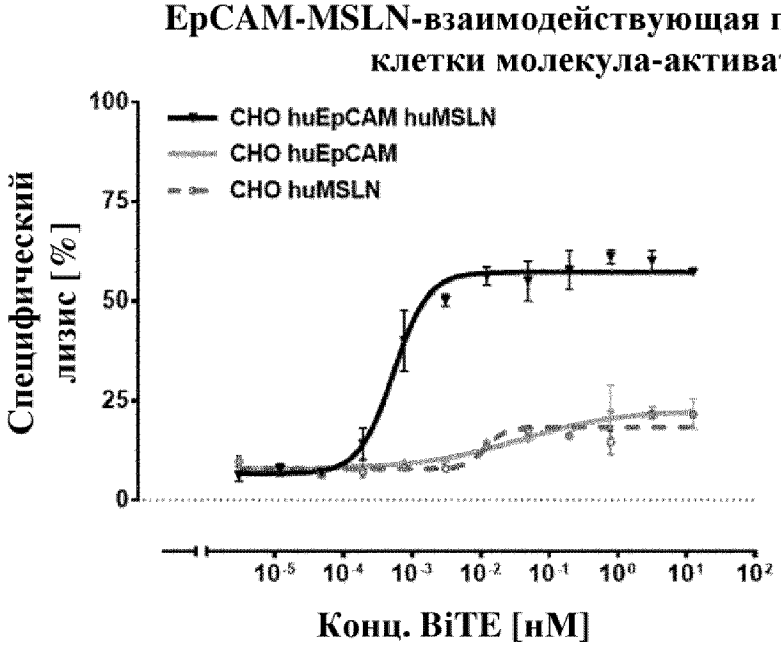
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3



CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4

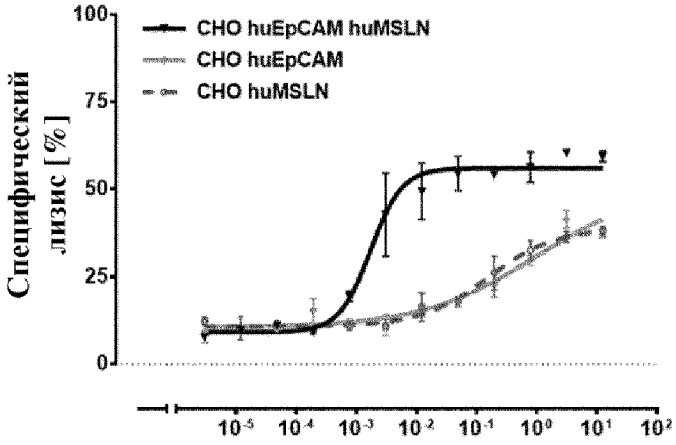


Фиг. 5

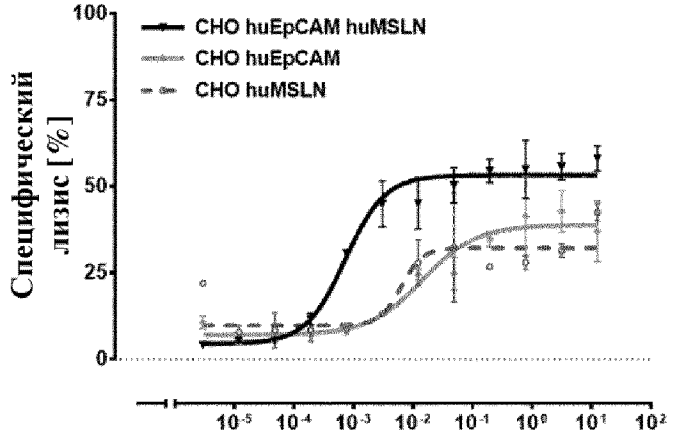

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1
CHO huEpCAM huMSLN
CHO huEpCAM
CHO huMSLN
Специфический лизис [%]
100
75
50
25
0
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Конц. BiTE [нМ]

Фиг. 5 (продолжение)

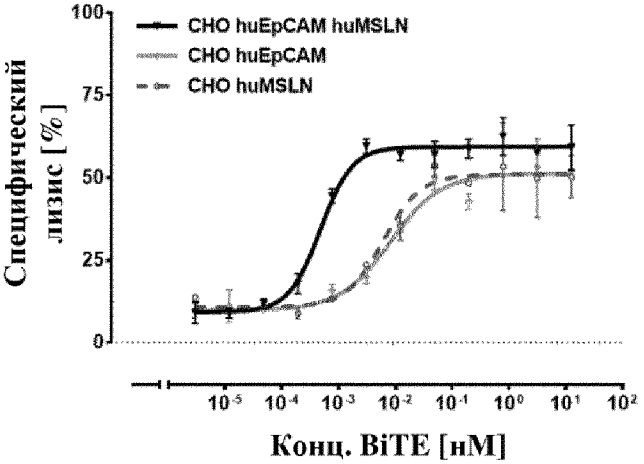
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2



EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3



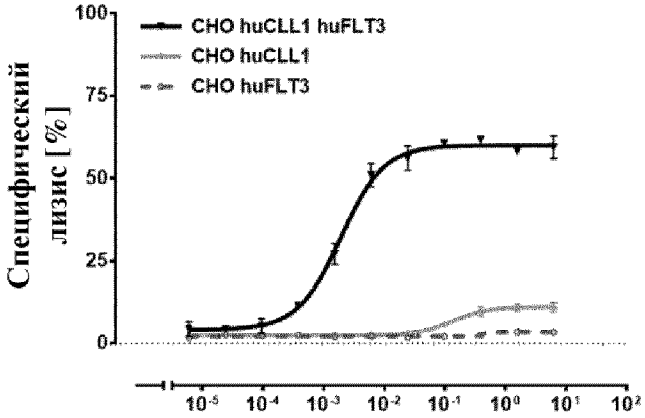
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4



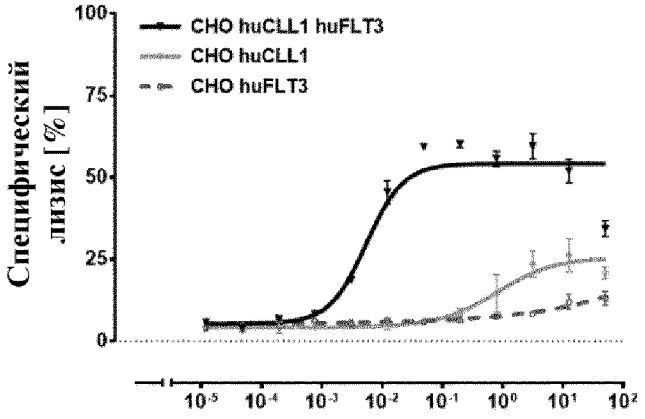
Фиг. 6

A)

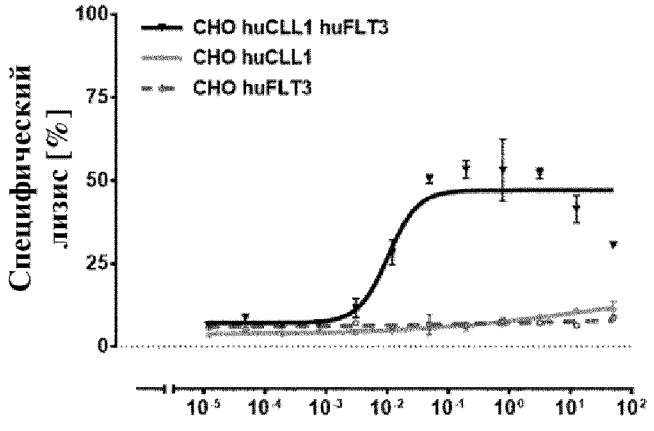
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2



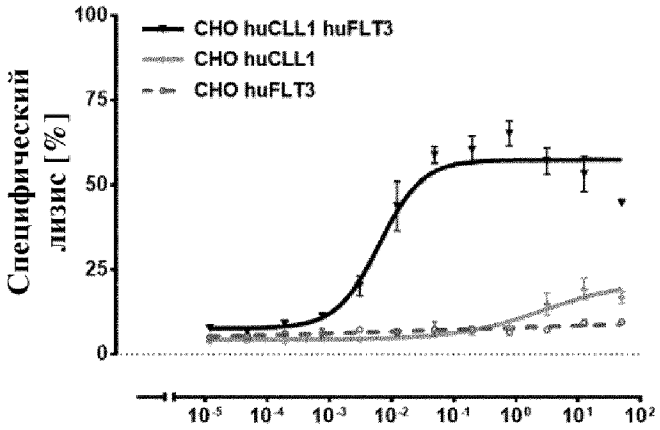
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3



Фиг. 6 (продолжение)

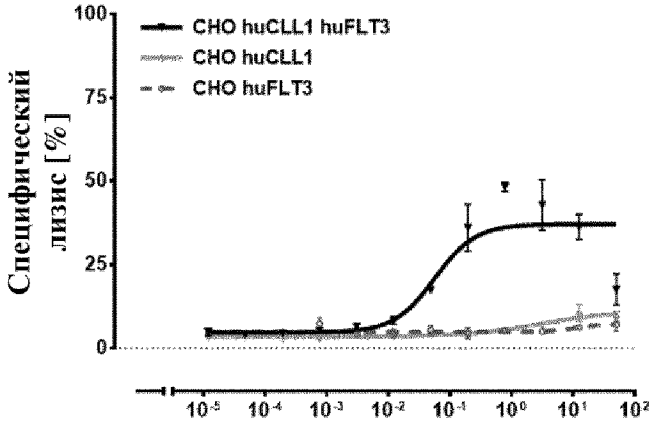
A)

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4



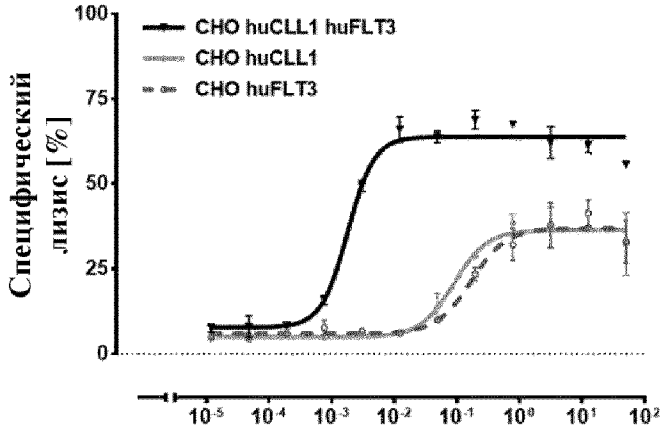
Конц. BiTE [нМ]

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5



Конц. BiTE [нМ]

CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6

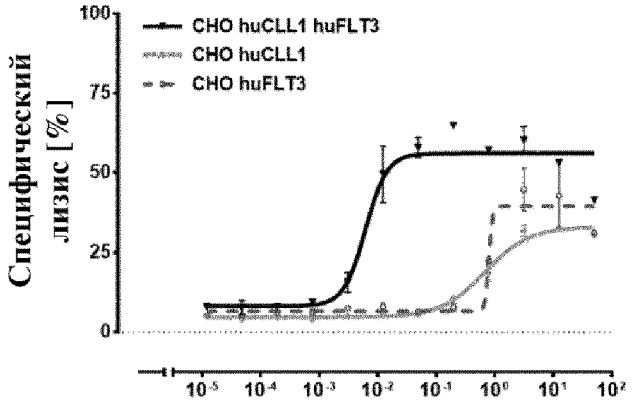


Конц. BiTE [нМ]

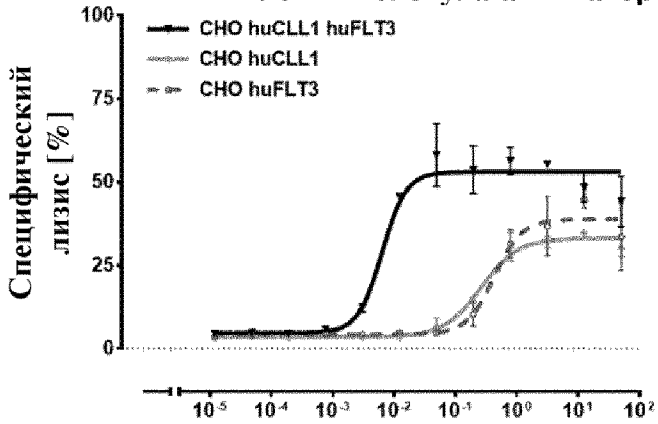
Фиг. 6 (продолжение)

A)

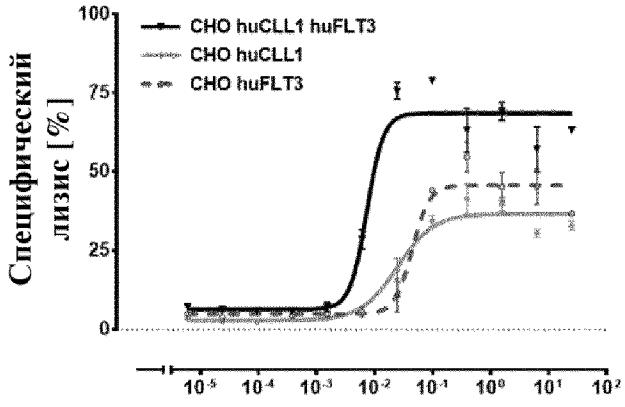
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7



CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 8



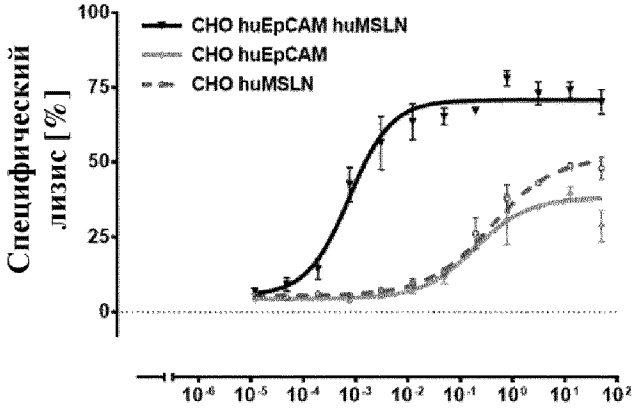
CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 9



Фиг. 6 (продолжение)

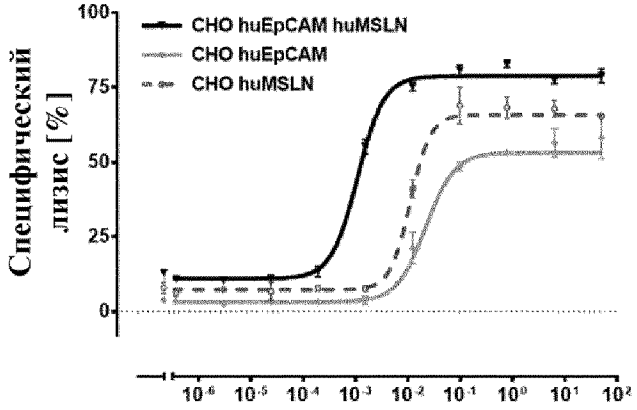
B)

EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



Конц. BiTE [нМ]

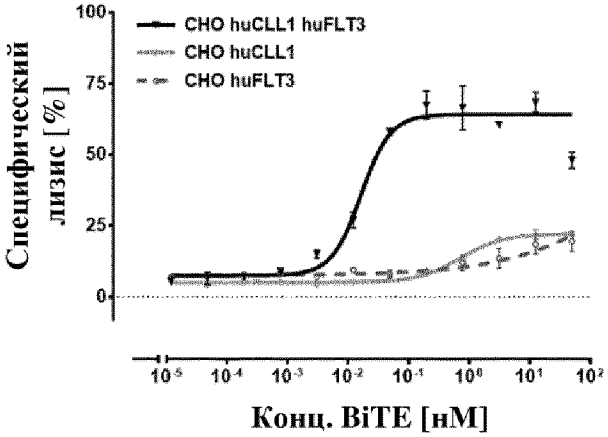
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2



Конц. BiTE [нМ]

C)

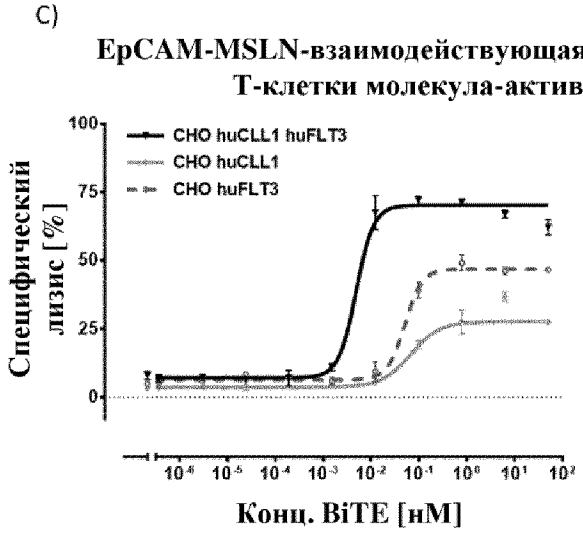
EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



Конц. BiTE [нМ]

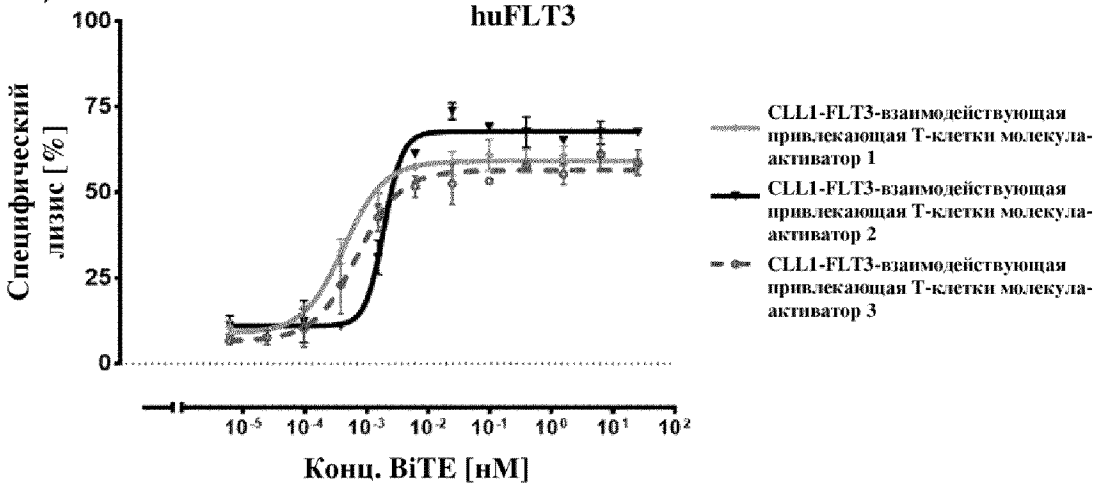
Фиг. 6 (продолжение)

C)

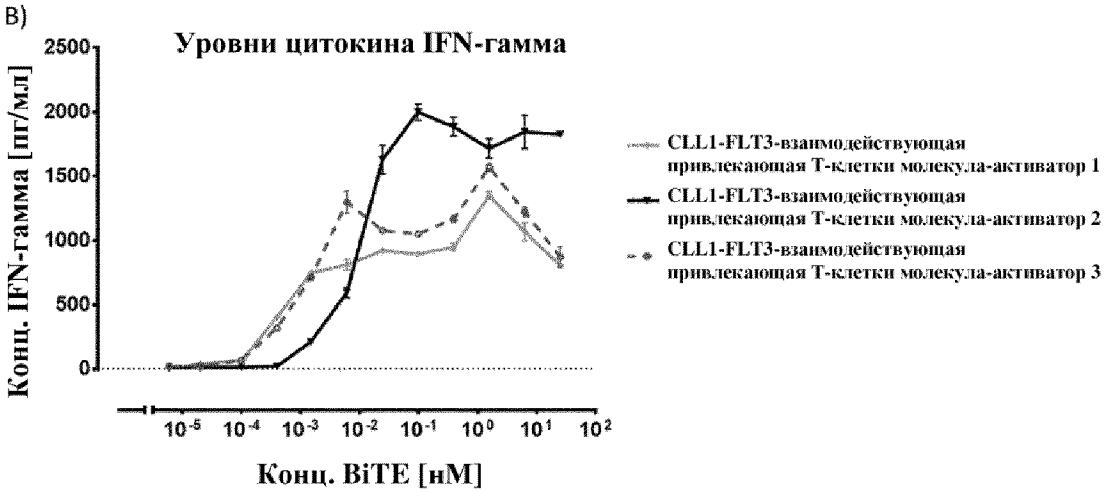


Фиг. 7

A)

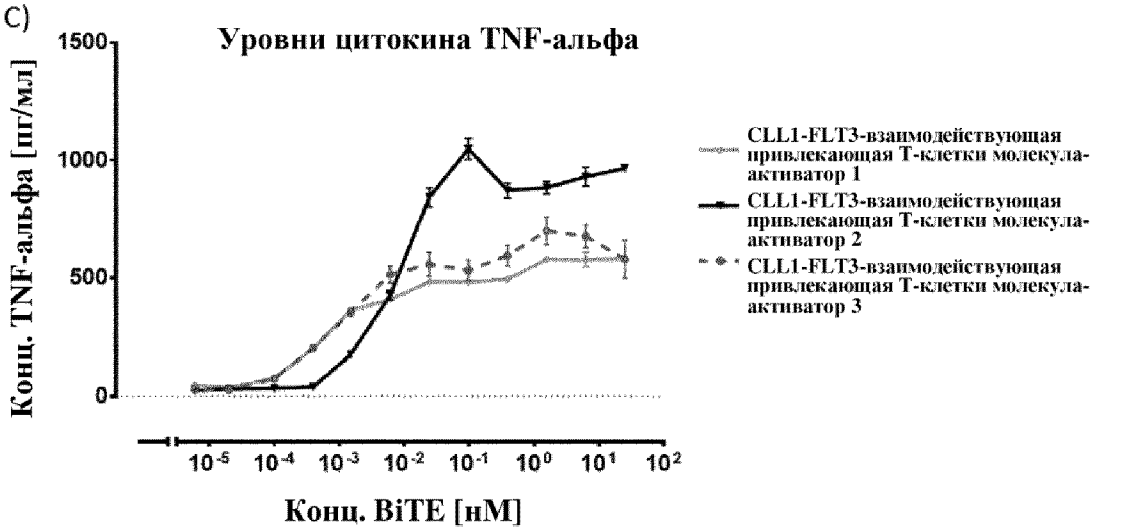


B)

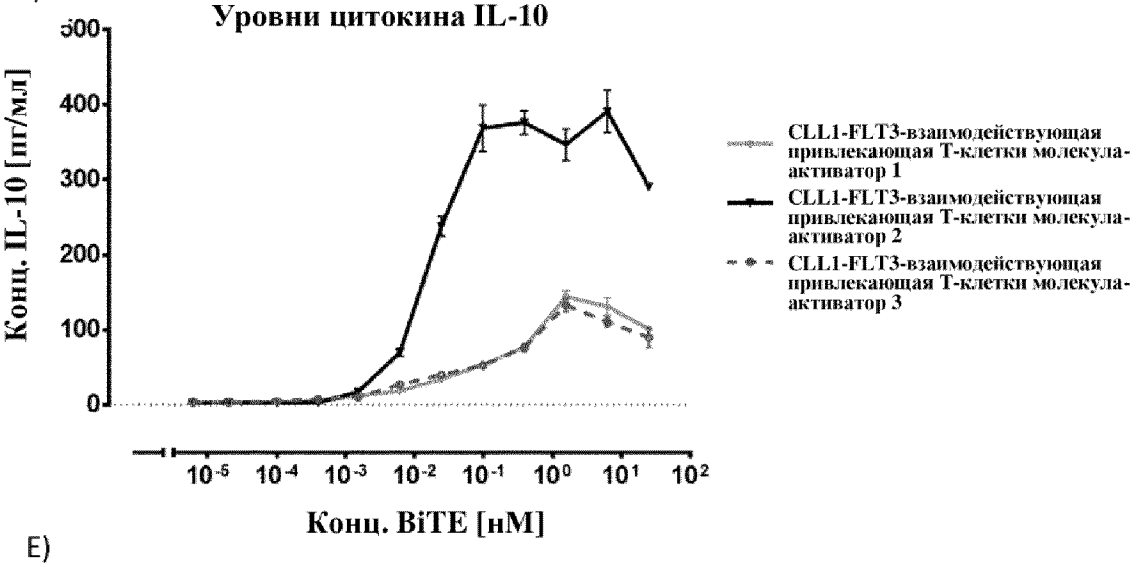


Фиг. 7 (продолжение)

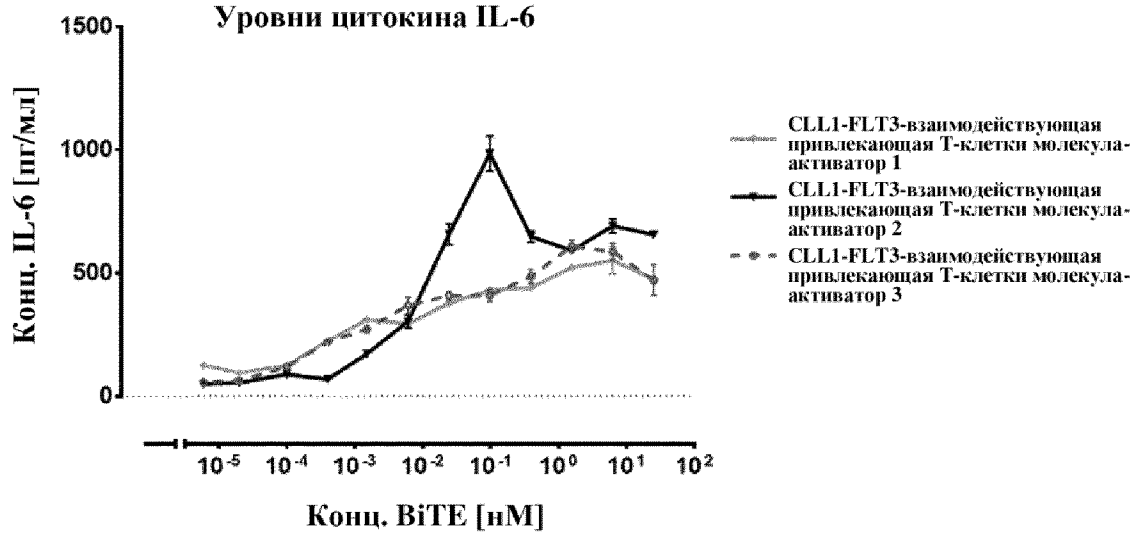
C)



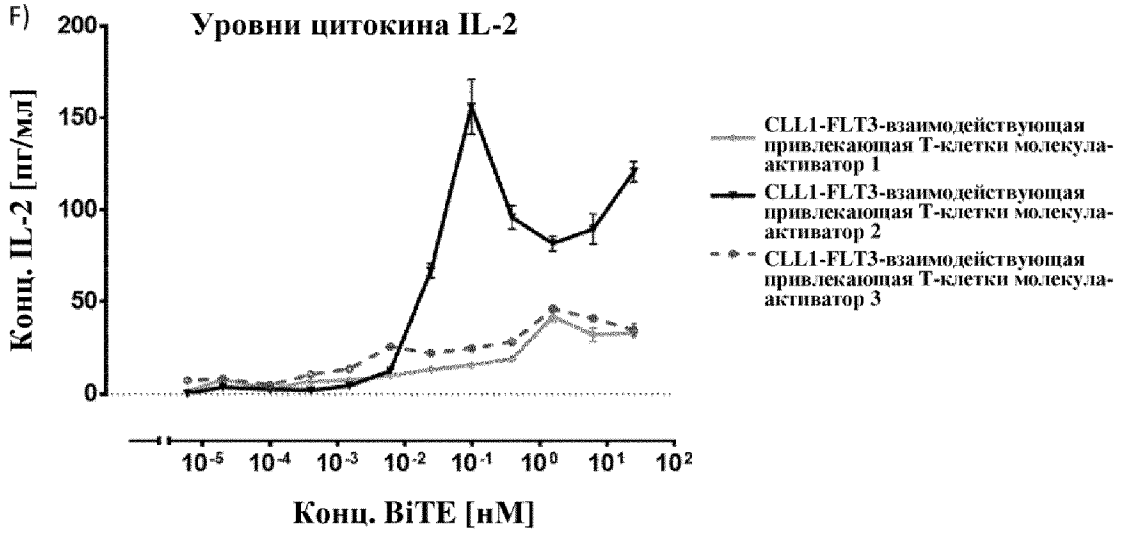
D)

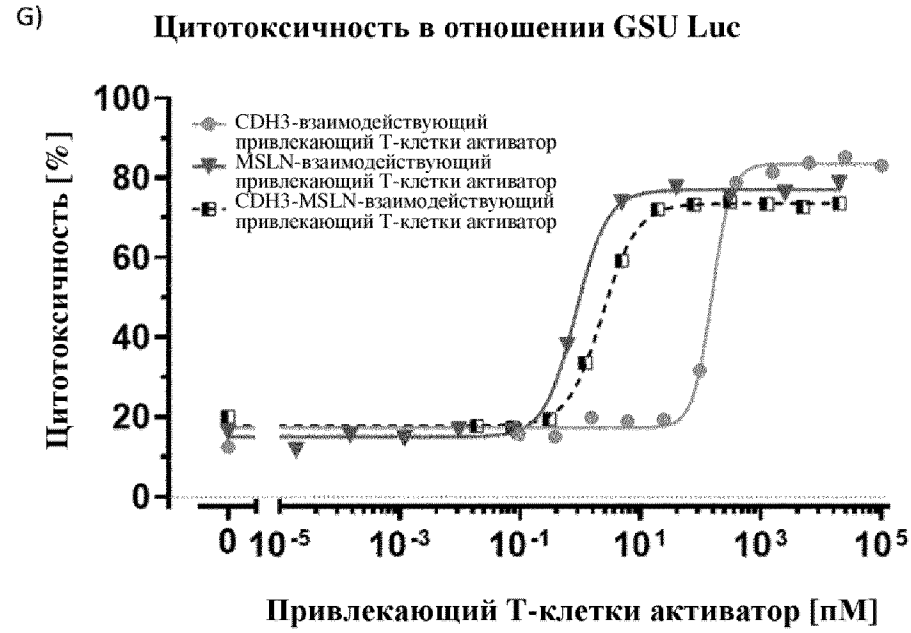


E)



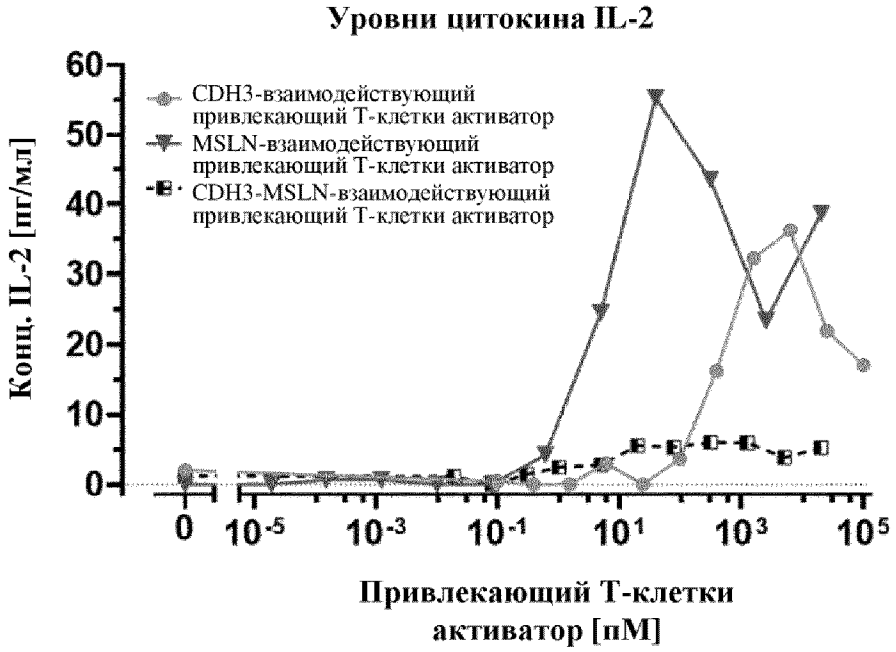
Фиг. 7 (продолжение)



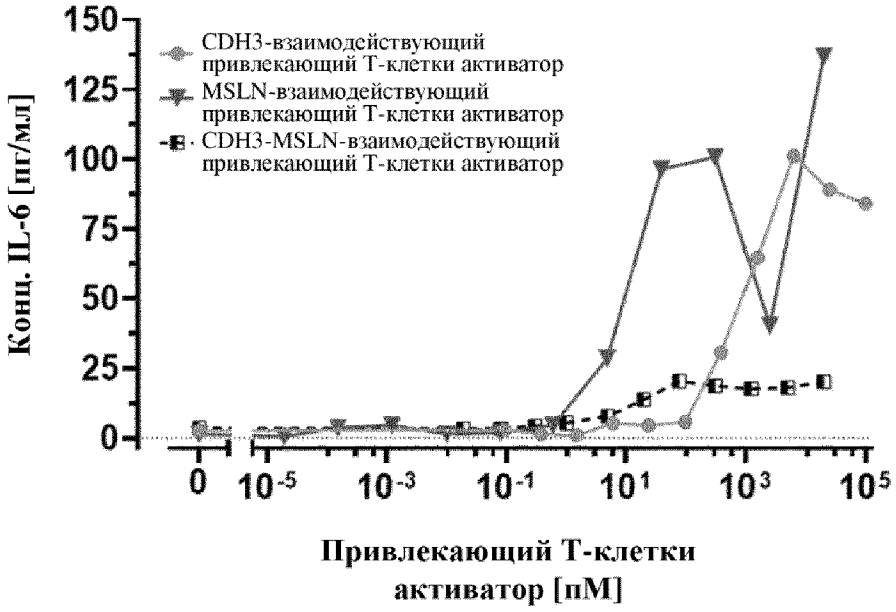


Фиг. 7 (продолжение)

H)



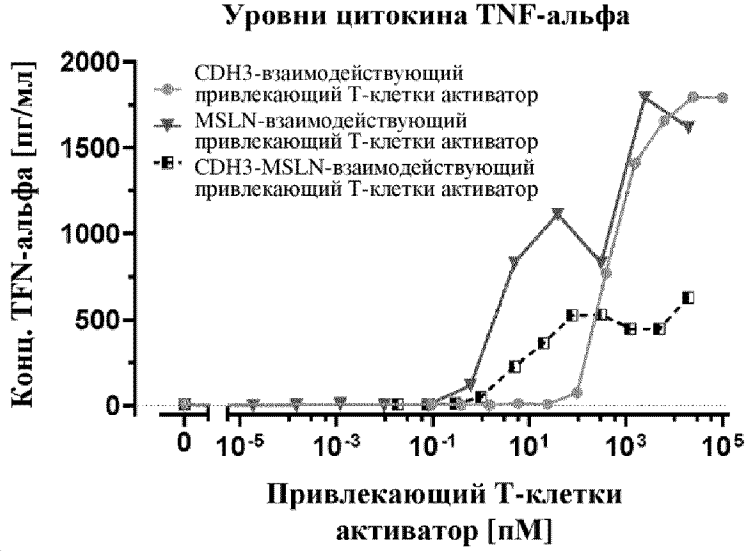
I)



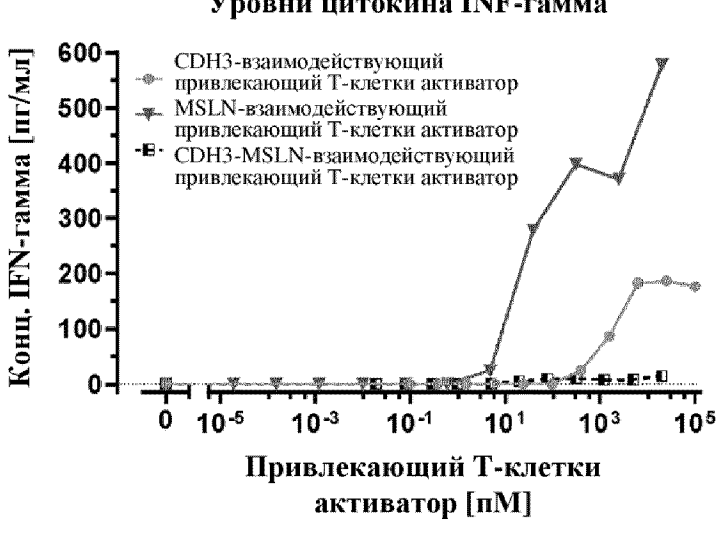
Фиг. 7 (продолжение)

J)

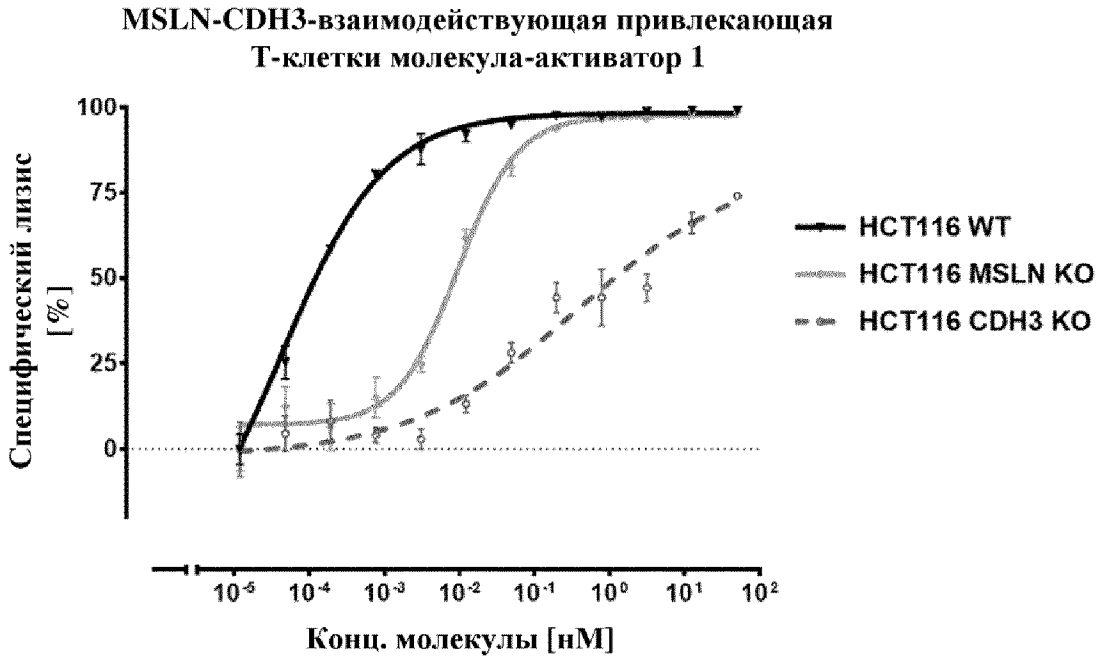
K)



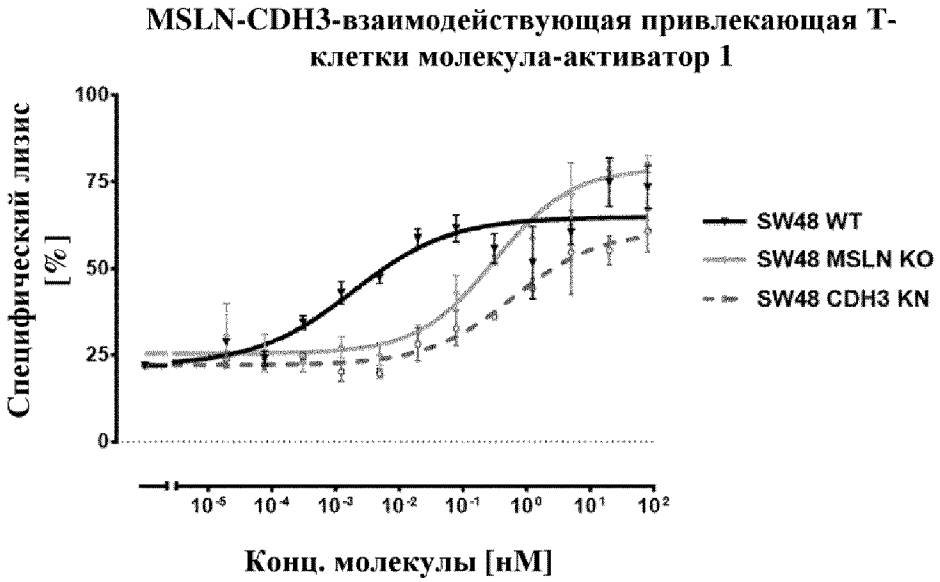
L)



Фиг. 8

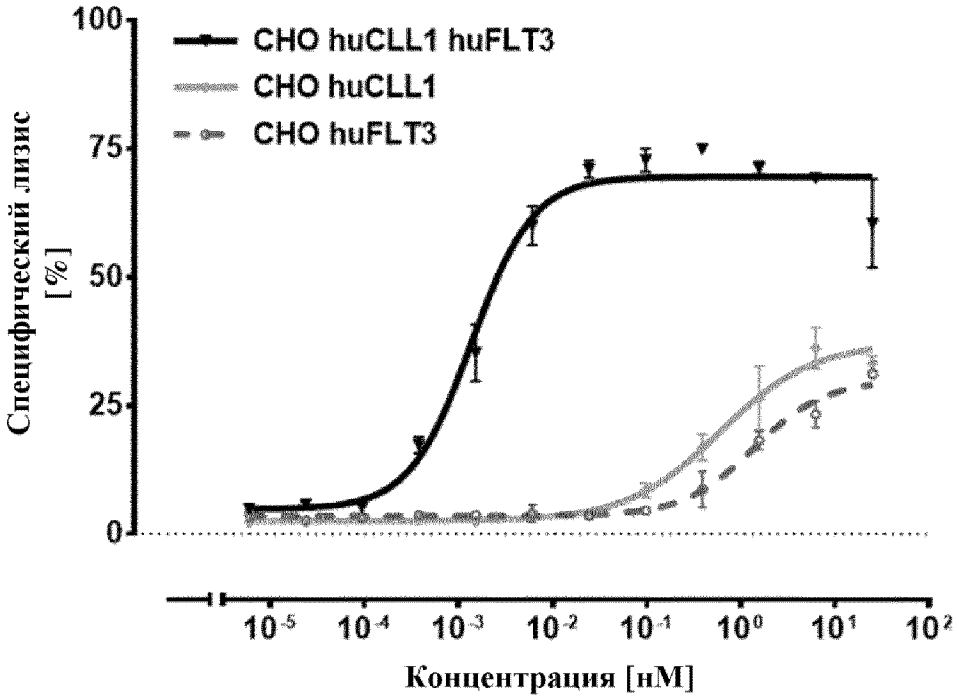

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1
Специфический лизис [%]
100
75
50
25
0
10-5 10-4 10-3 10-2 10-1 100 101 102
Конц. молекулы [нМ]
HCT116 WT
HCT116 MSLN KO
HCT116 CDH3 KO

Фиг. 9

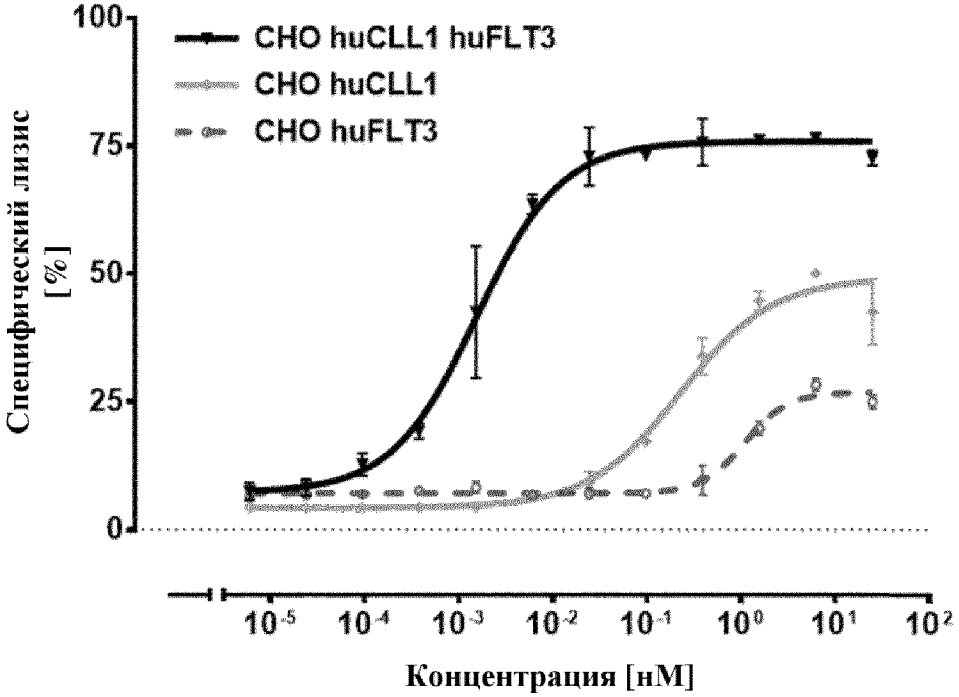

MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1
Специфический лизис [%]
100
75
50
25
0
10-5 10-4 10-3 10-2 10-1 100 101 102
Конц. молекулы [нМ]
SW48 WT
SW48 MSLN KO
SW48 CDH3 KN

Фиг. 10

A) CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1

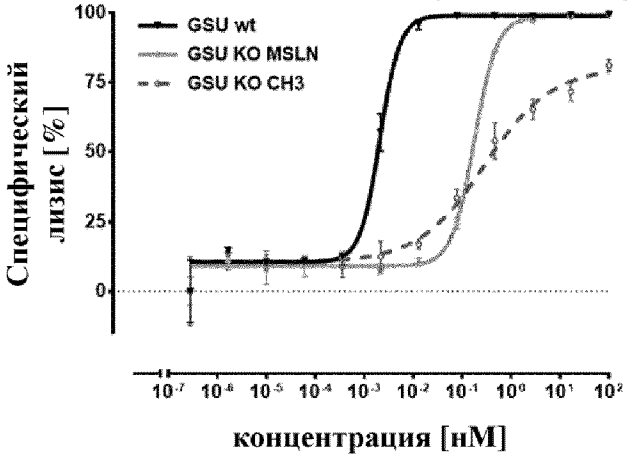


B) CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2

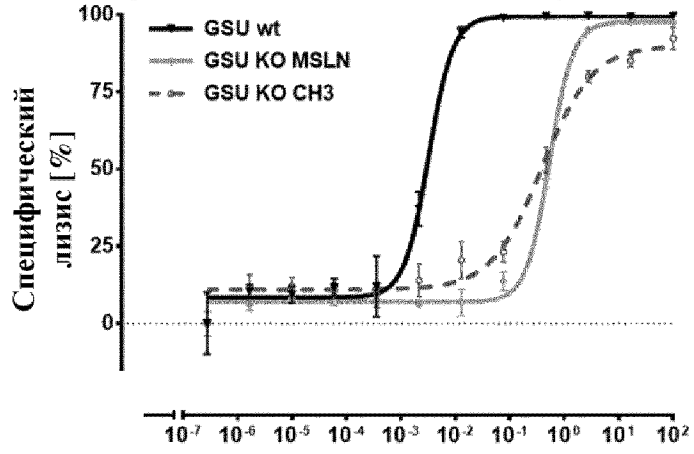


Фиг. 11

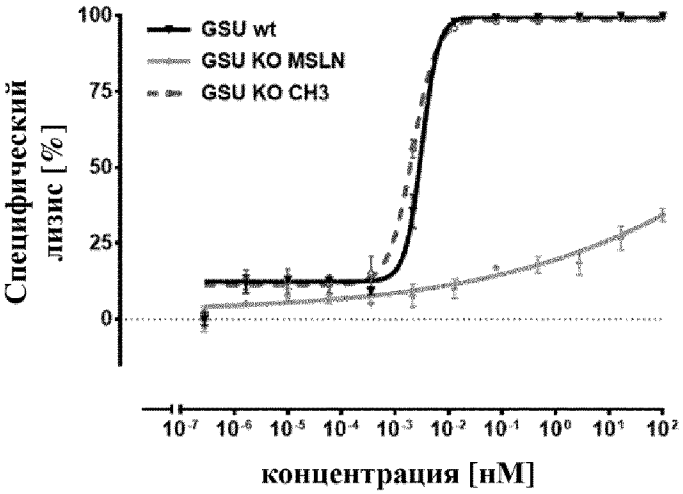
A) MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



B) MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2

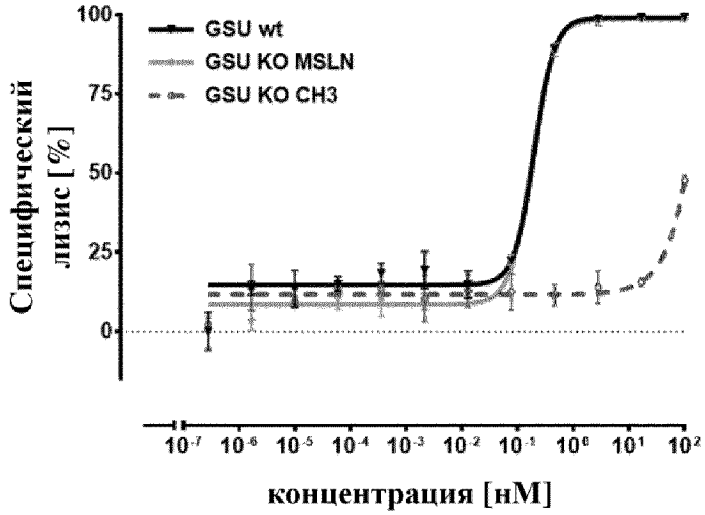


C) MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



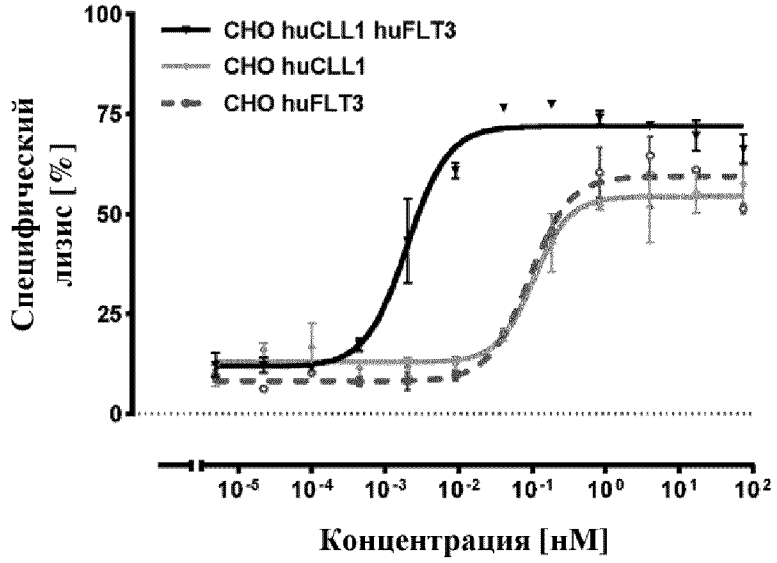
Фиг. 11 (продолжение)

D) **CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**



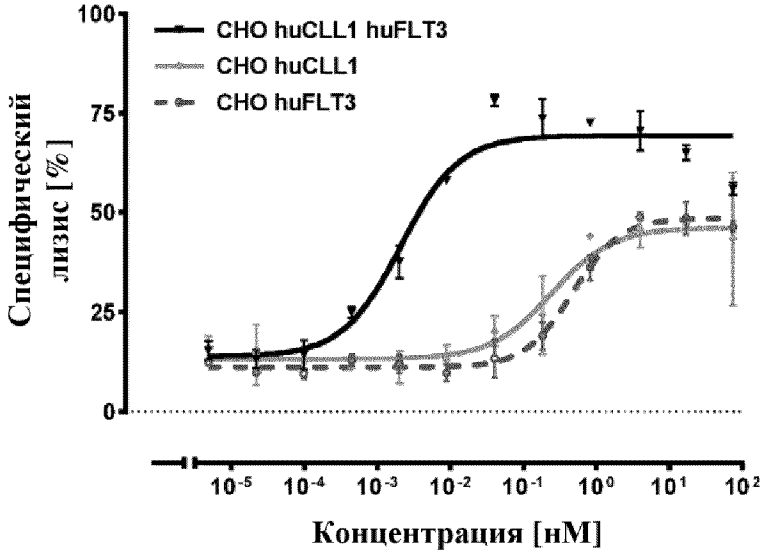
Фиг. 12

A) **CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**

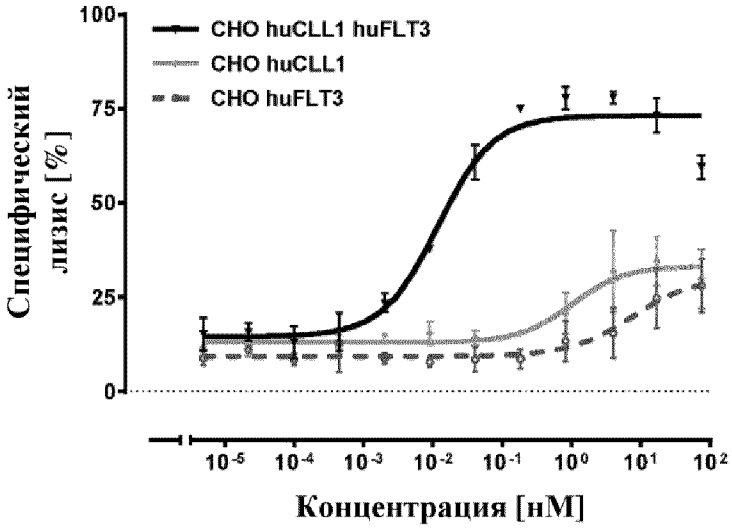


Фиг. 12 (продолжение)

B) **CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2**

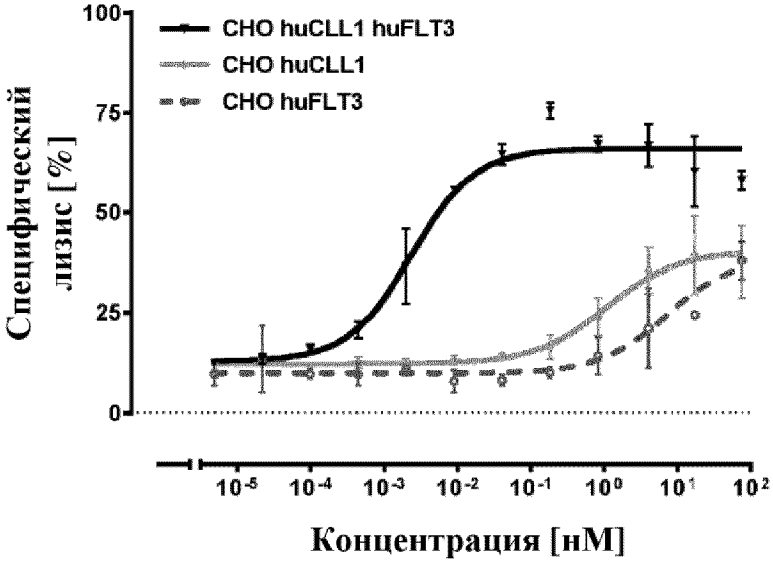


C) **CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3**

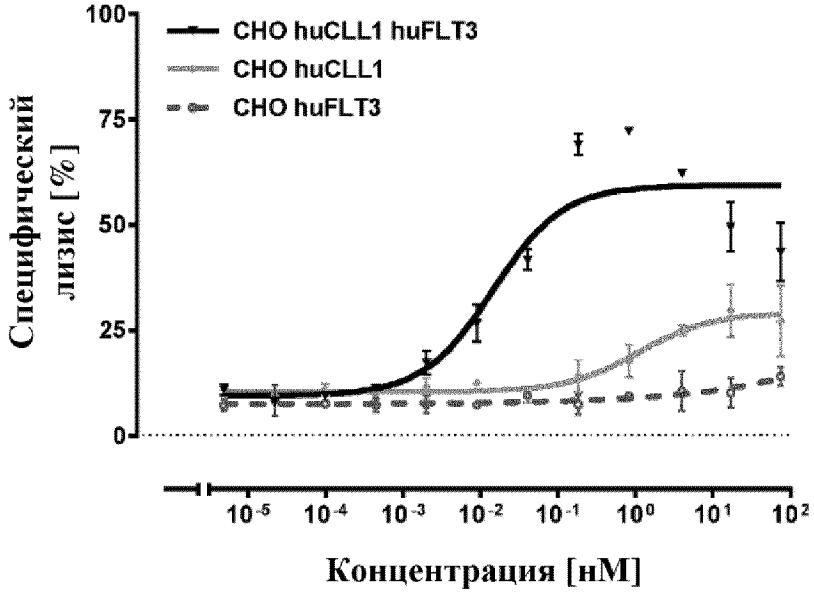


Фиг. 12 (продолжение)

D) **CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4**

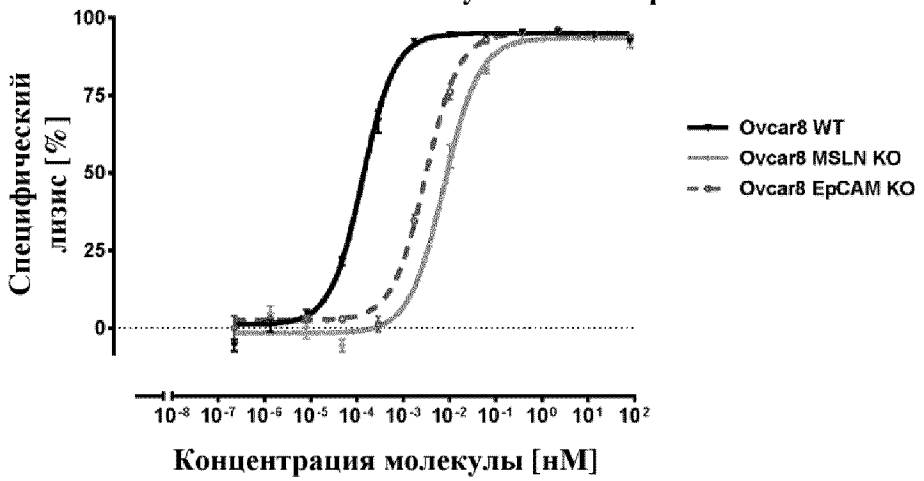


E) **CLL1-FLT3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5**

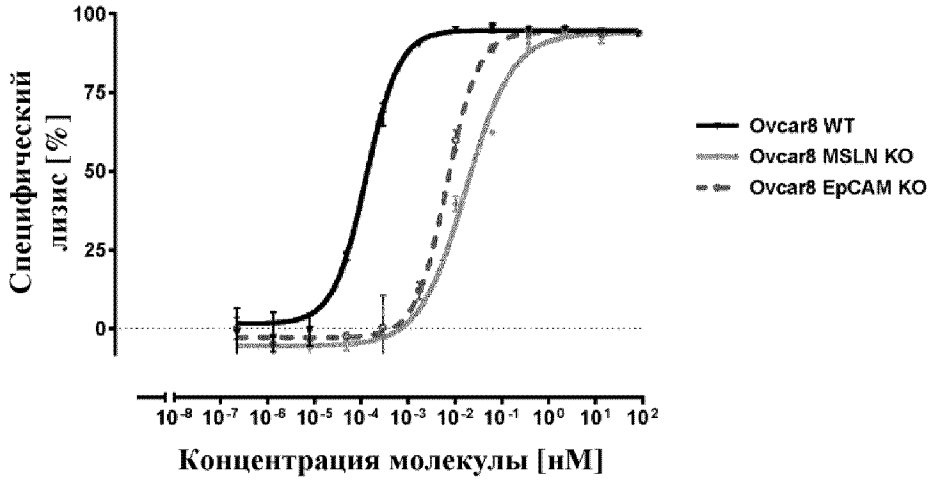


Фиг. 13

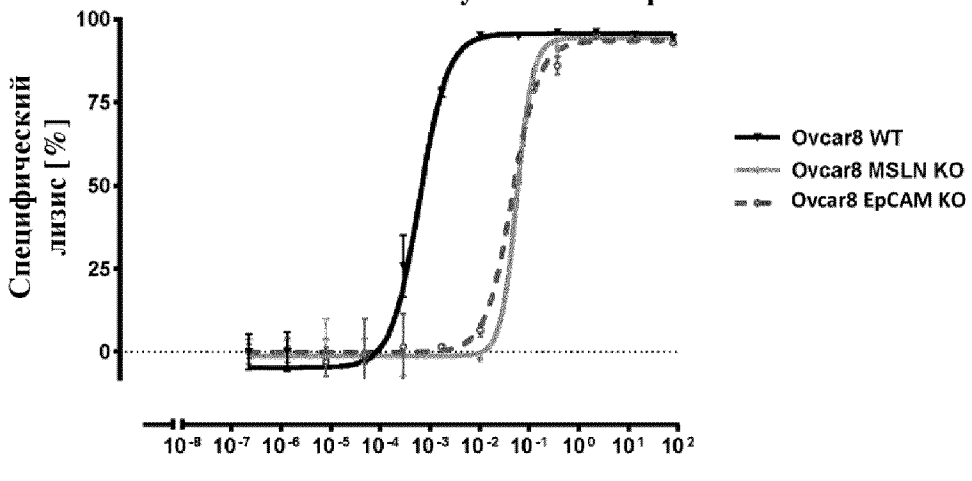
A) EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1



B) EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2

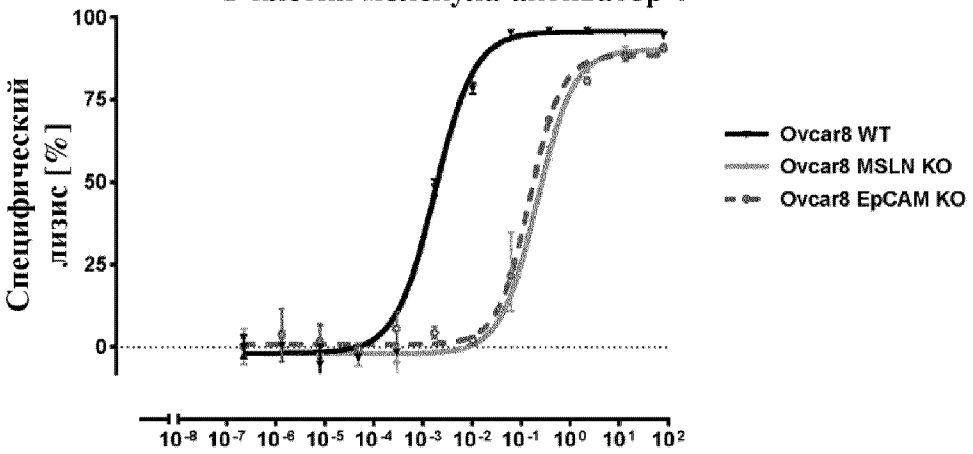


C) EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3

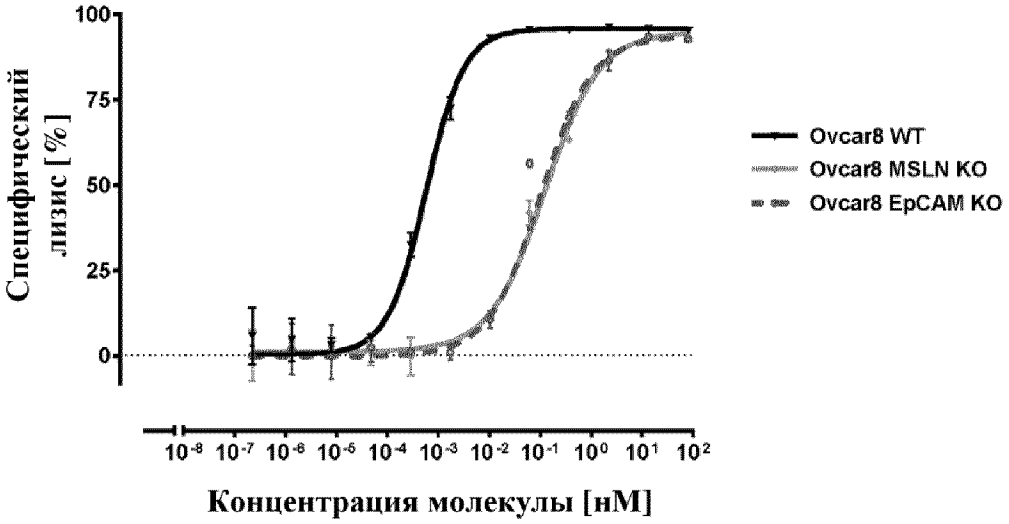


Фиг. 13 (продолжение)

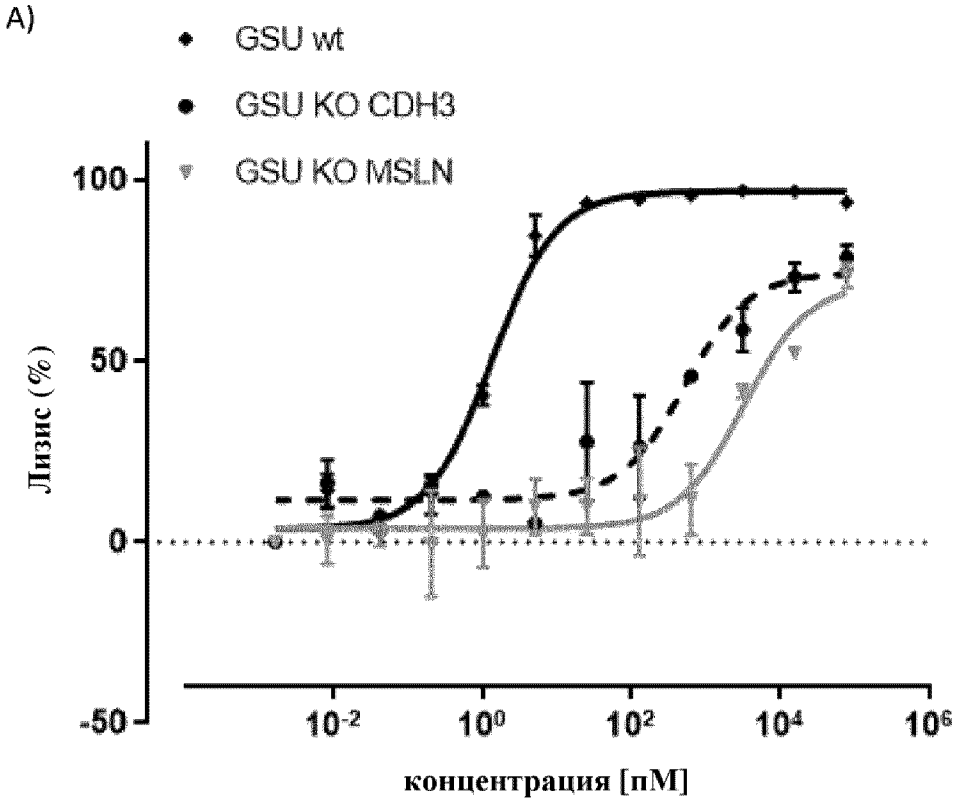
D) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4**

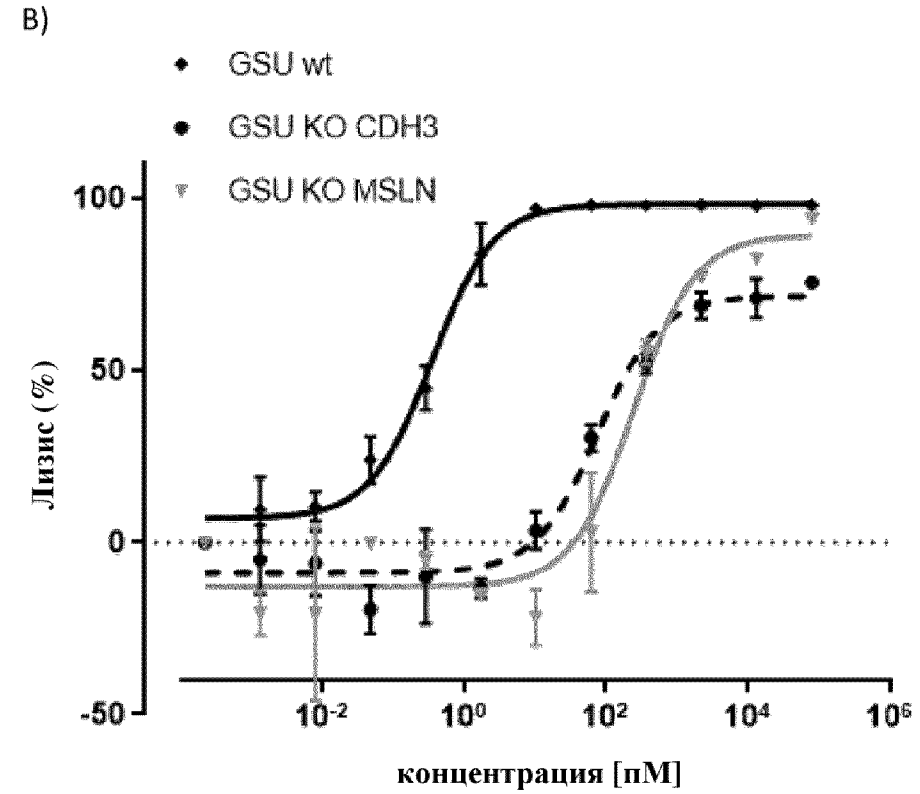


E) **EpCAM-MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5**



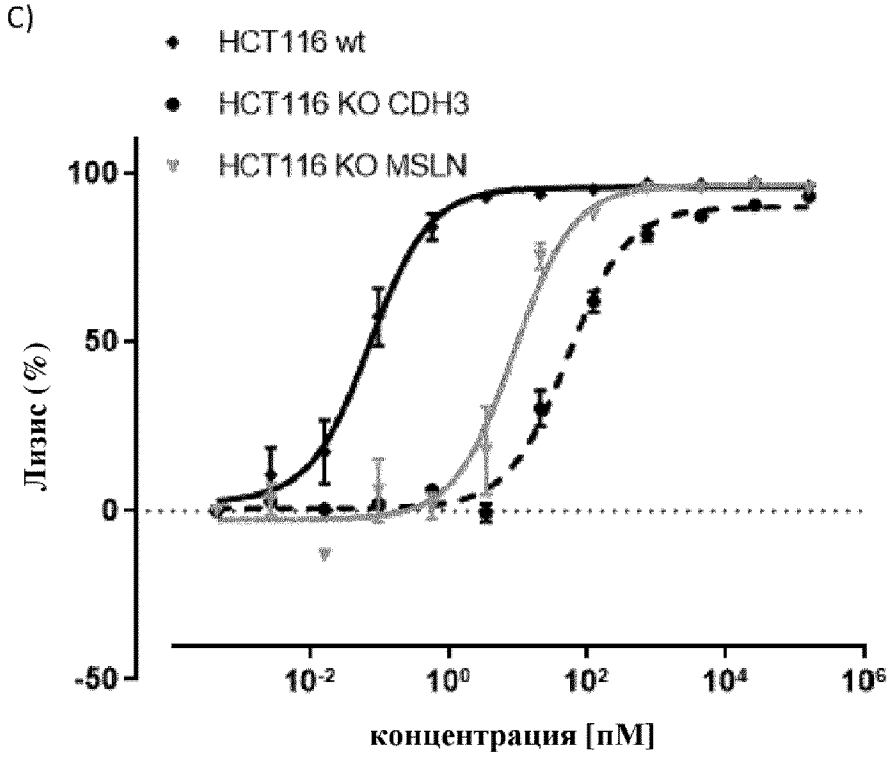
Фиг. 14


A)
GSU wt
GSU KO CDH3
GSU KO MSLN
100
50
0
-50
Лизис (%)
10-2
100
102
104
106
концентрация [пМ]

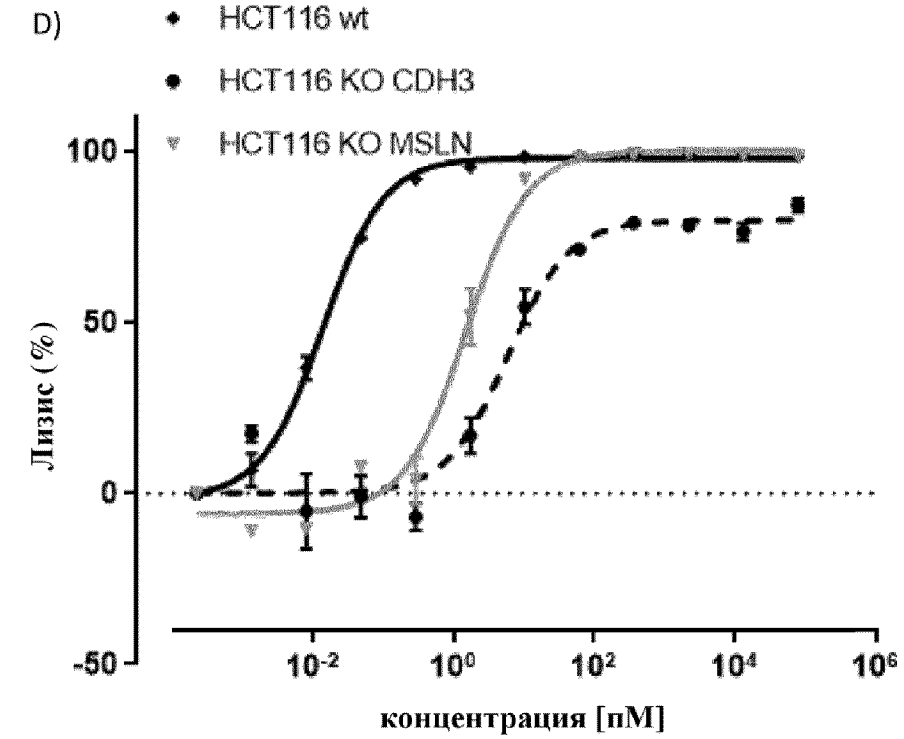

B)
GSU wt
GSU KO CDH3
GSU KO MSLN
100
50
0
-50
Лизис (%)
10-2
100
102
104
106
концентрация [пМ]

Фиг. 14 (продолжение)

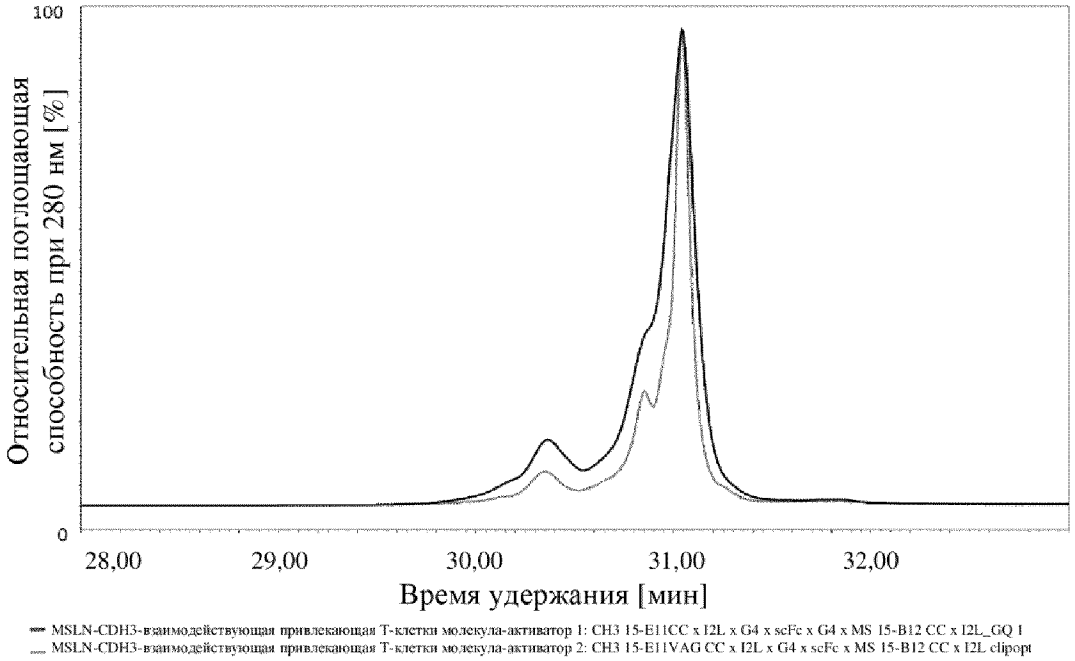
C)



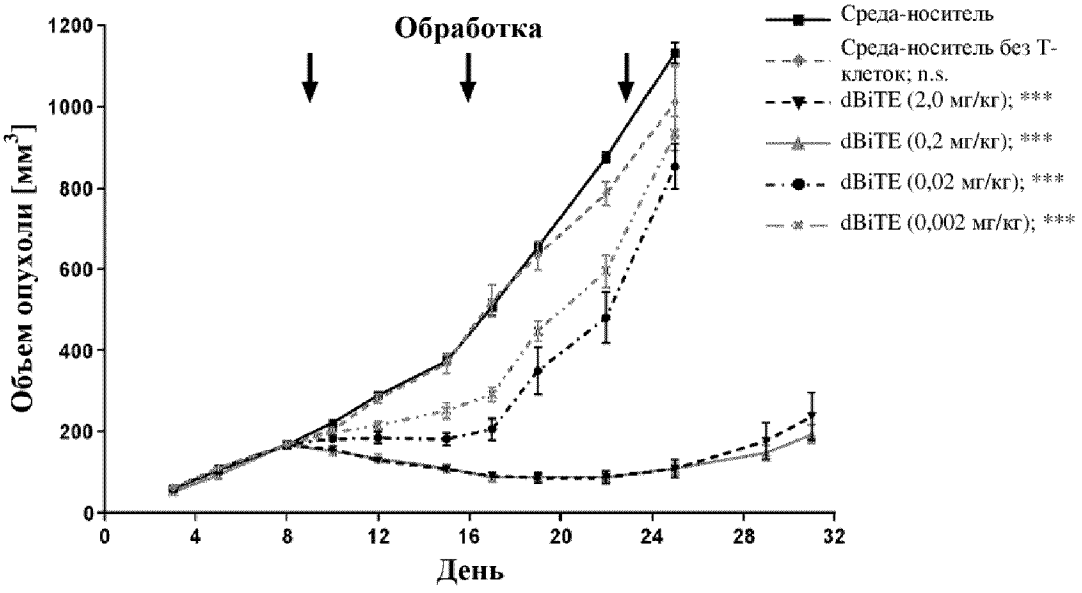
D)



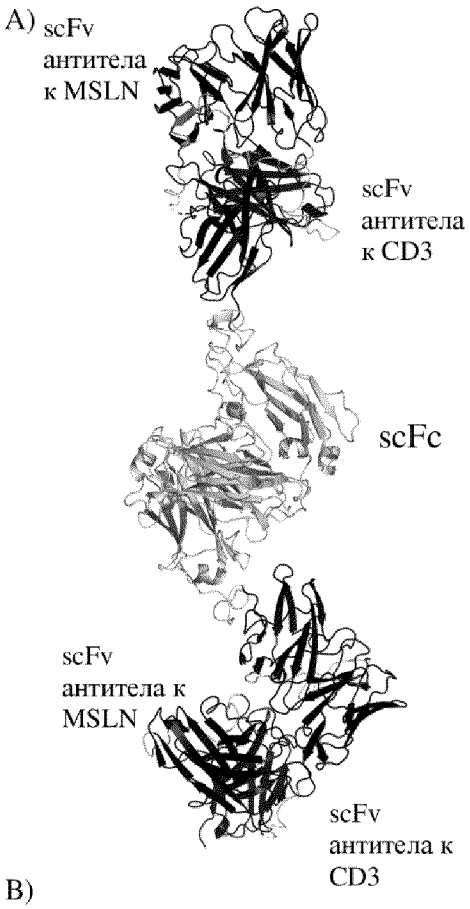
Фиг. 15


100
0
Относительная поглощающая способность при 280 нм [%]
28,00
29,00
30,00
31,00
32,00
Время удержания [мин]
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1: CH3 15-E11CC x I2L x G4 x scFc x G4 x MS 15-B12 CC x I2L_GQ 1
MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2: CH3 15-E11VAG CC x I2L x G4 x scFc x MS 15-B12 CC x I2L clipopt

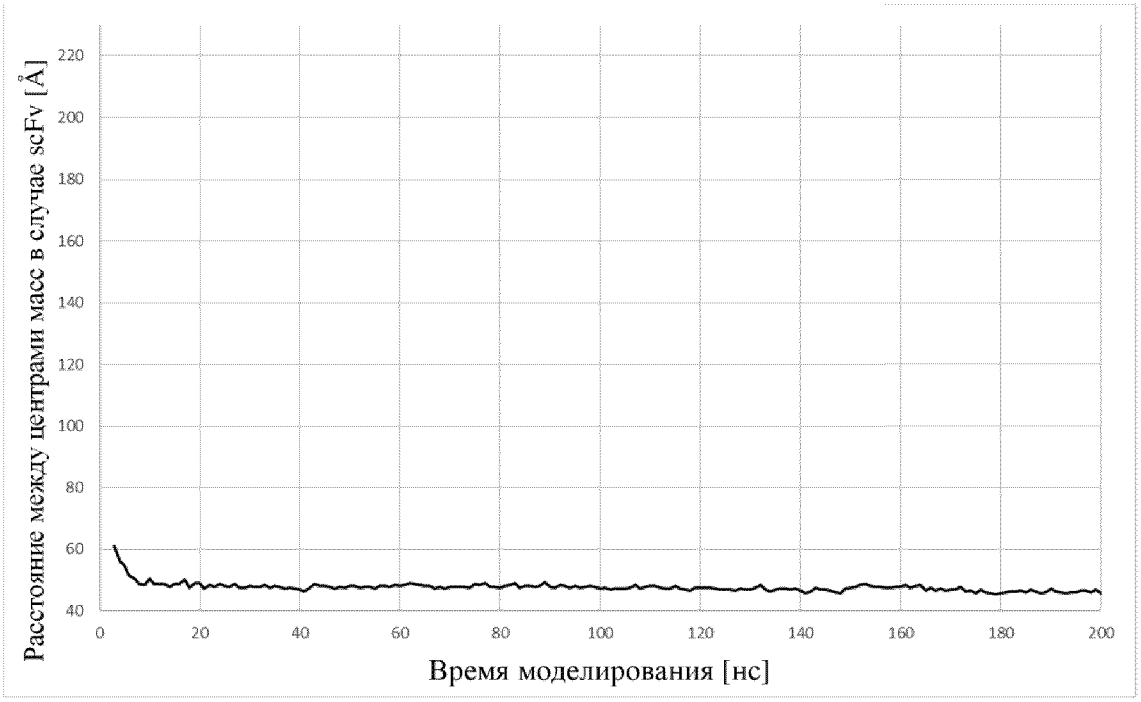
Фиг. 16


Обработка
Объем опухоли [мм3]
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
День
Среда-носитель
Среда-носитель без Т-клеток; n.s.
dBiTE (2,0 мг/кг); ***
dBiTE (0,2 мг/кг); ***
dBiTE (0,02 мг/кг); ***
dBiTE (0,002 мг/кг); ***

Фиг. 17

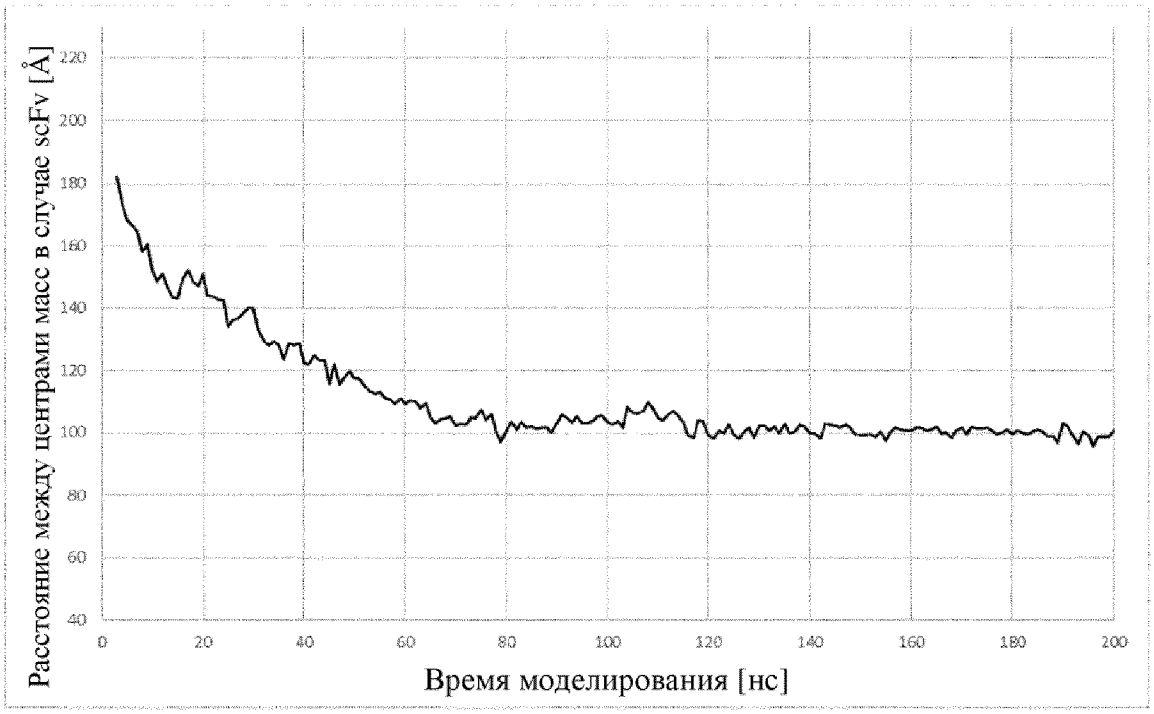

A)
scFv
антитела
к MSLN
scFv
антитела
к CD3
scFc
scFv
антитела к
MSLN
scFv
антитела к
CD3

B)

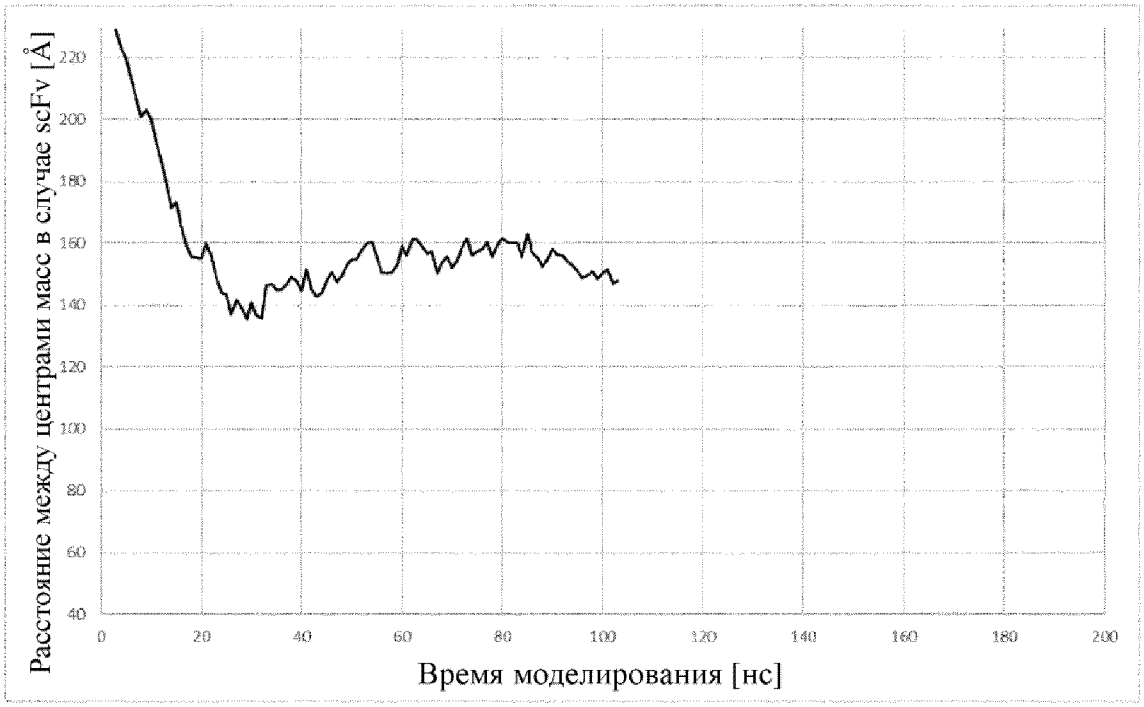

Расстояние между центрами масс в случае scFv [Å]
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Время моделирования [нс]

Фиг. 17 (продолжение)

C)



D)

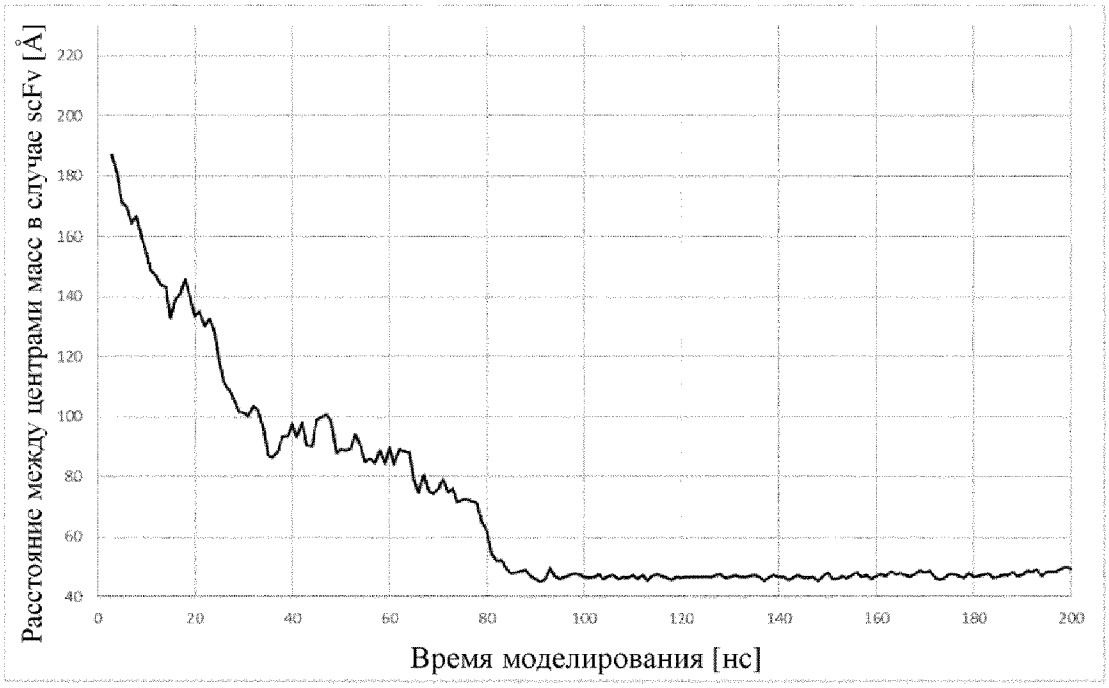


Фиг. 17 (продолжение)

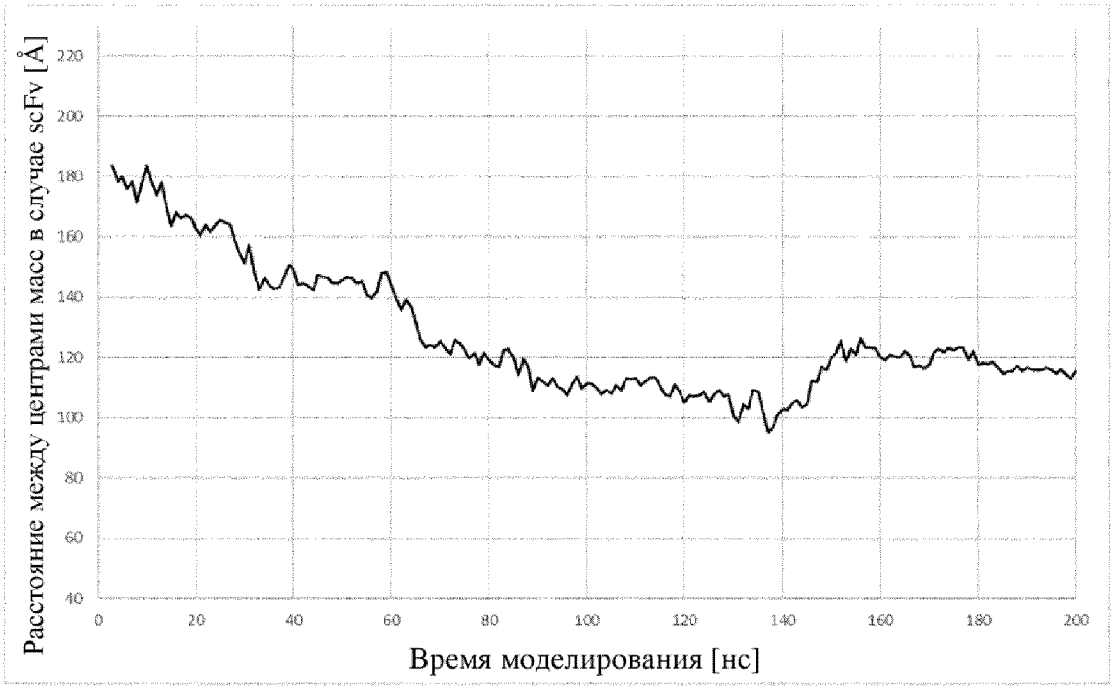
E)

Фиг. 17 (продолжение)

F)

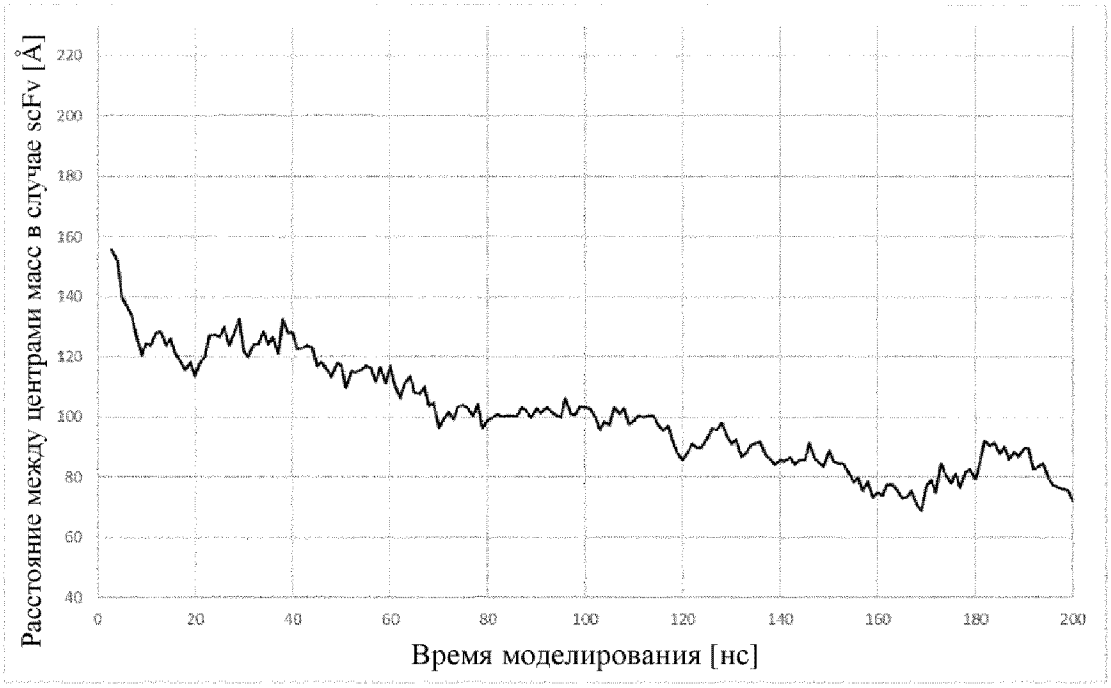


G)



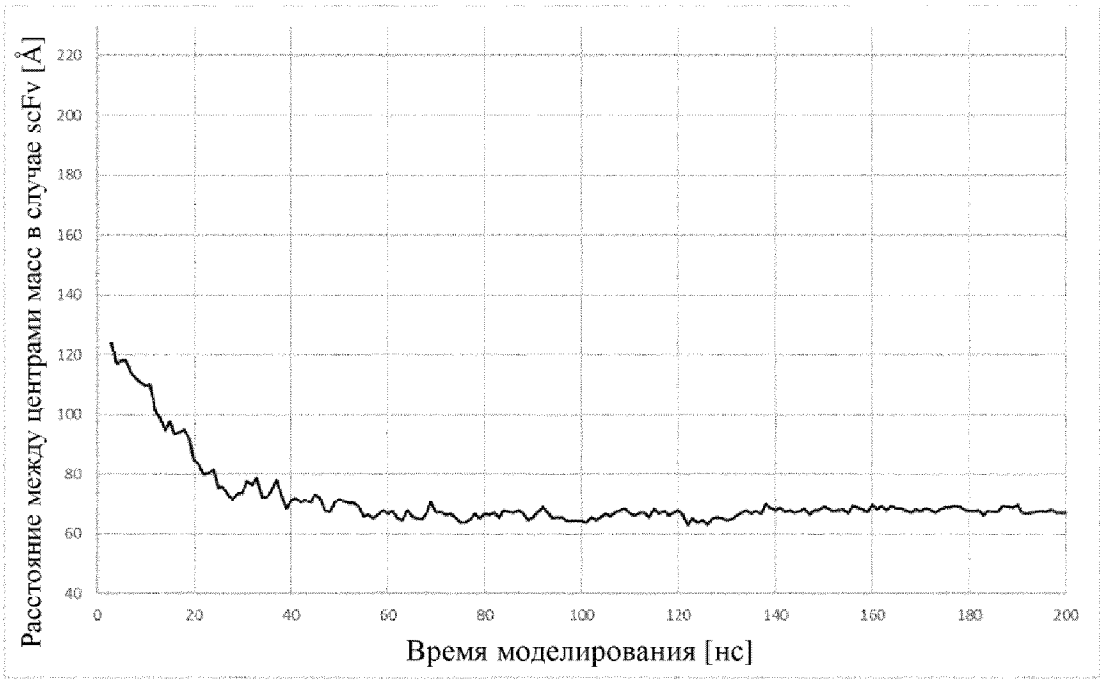
Фиг. 17 (продолжение)

H)

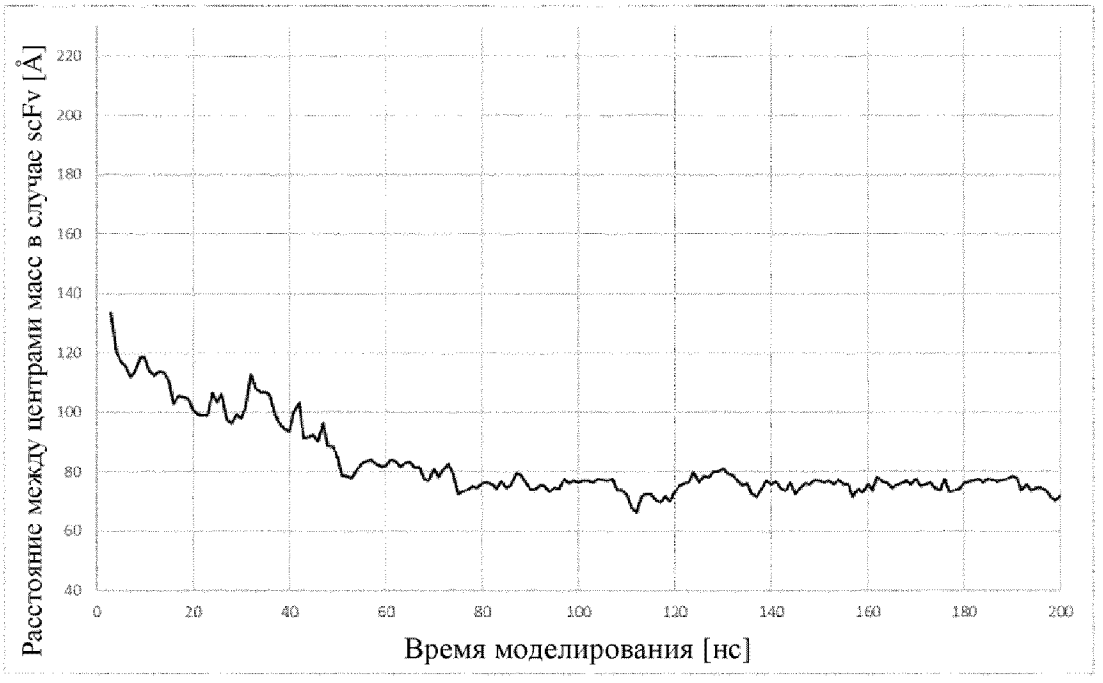


Фиг. 17 (продолжение)

I)

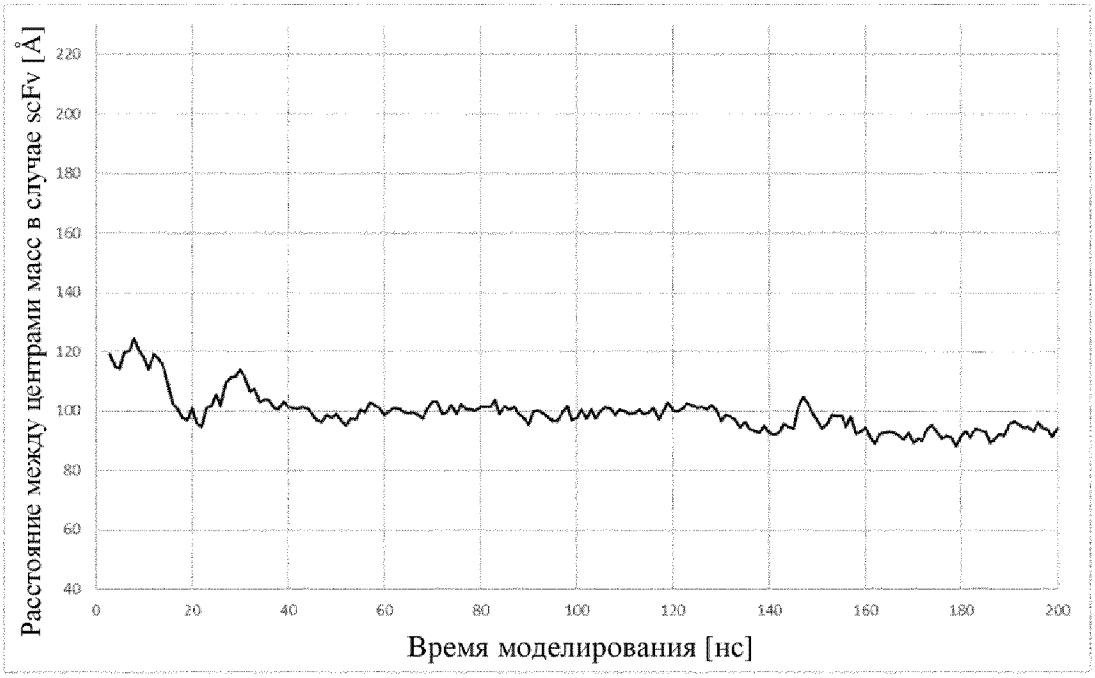


J)



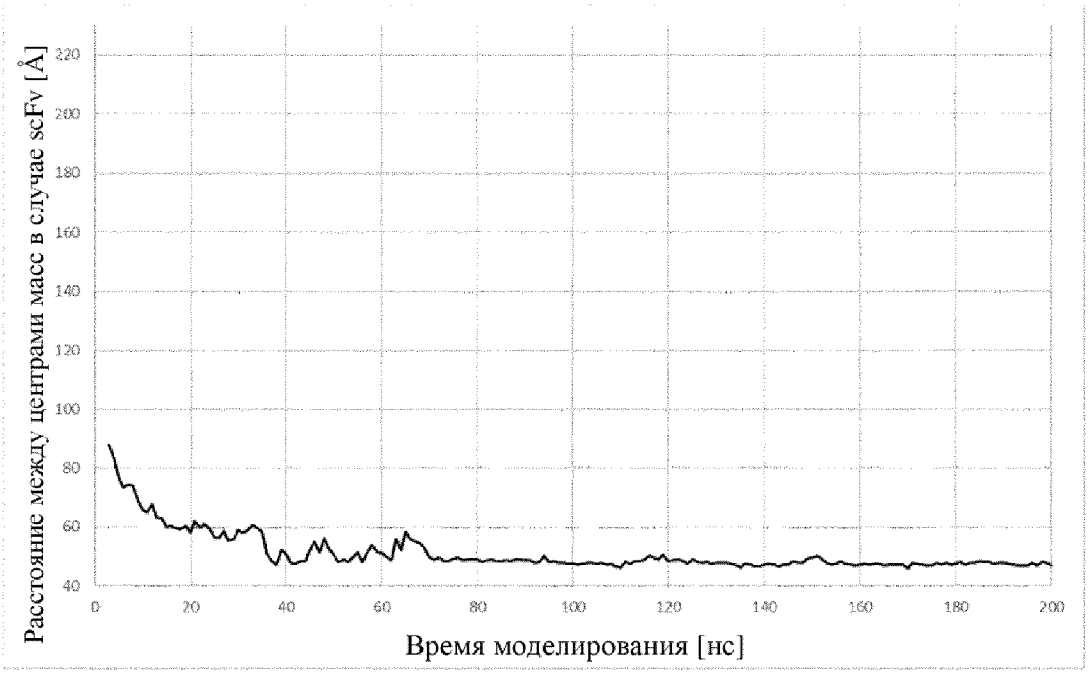
Фиг. 17 (продолжение)

К)



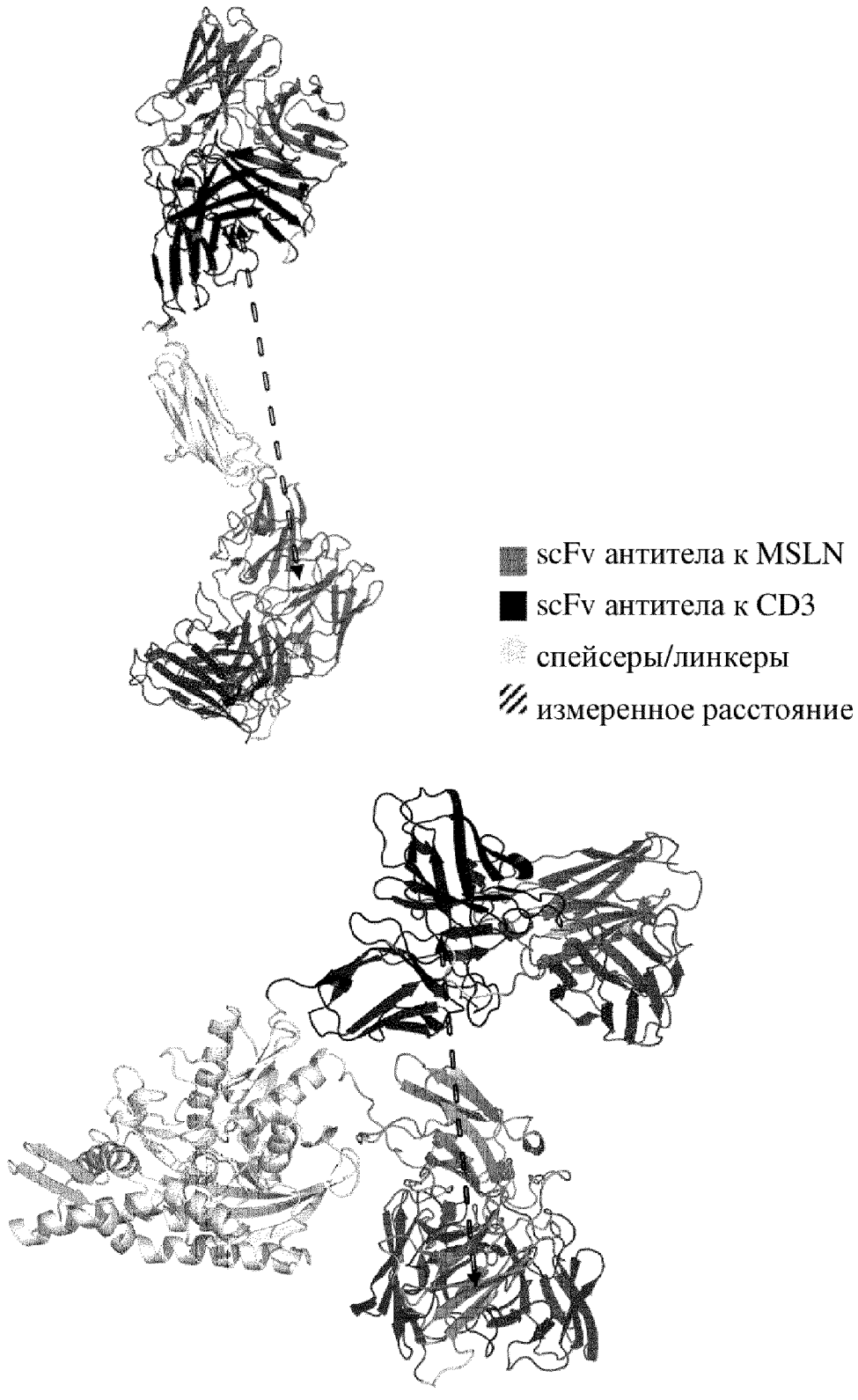
Фиг. 17 (продолжение)

L)



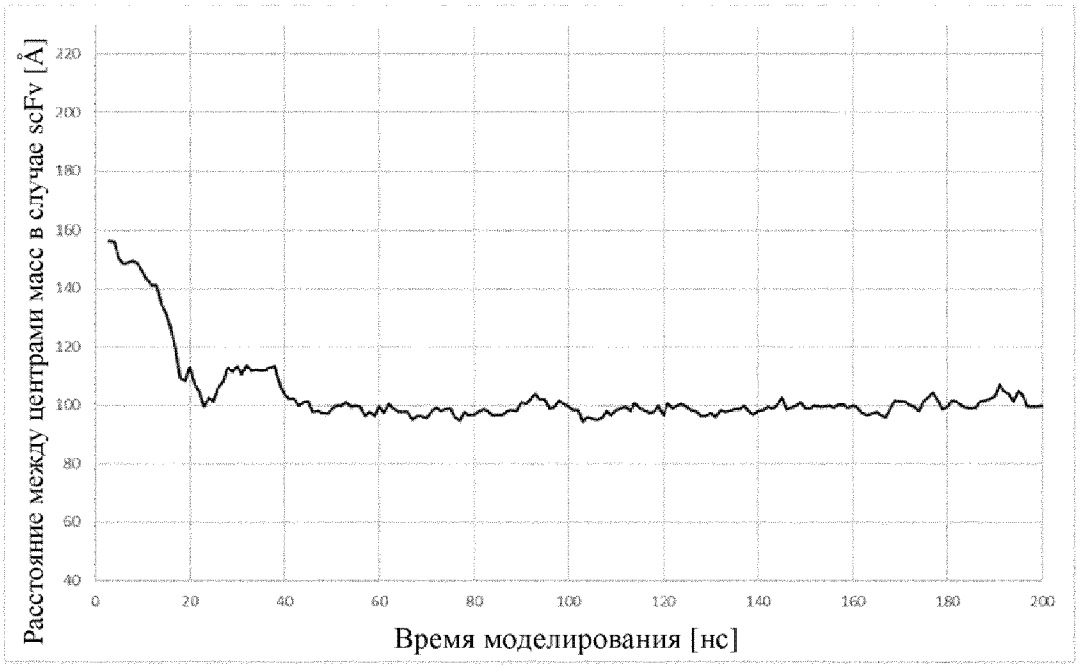
Фиг. 17 (продолжение)

M)

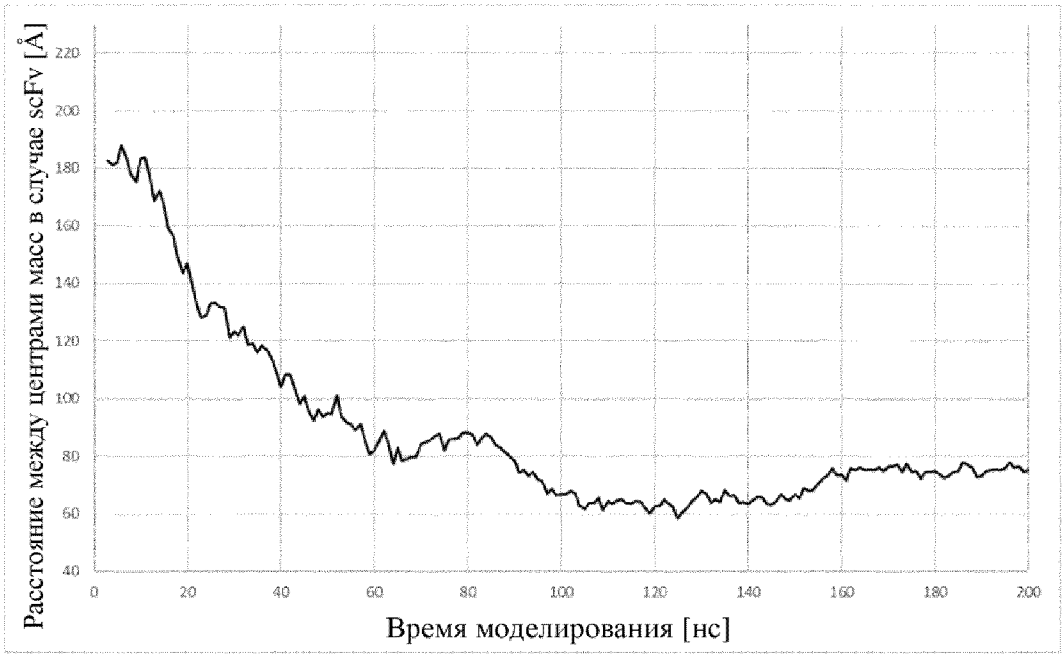


Фиг. 17 (продолжение)

N)



O)

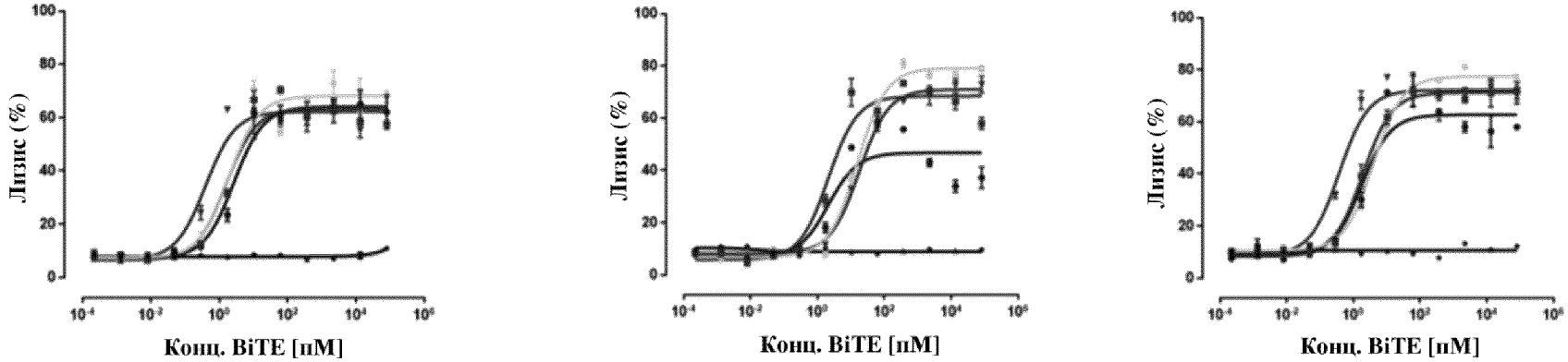


Фиг. 18

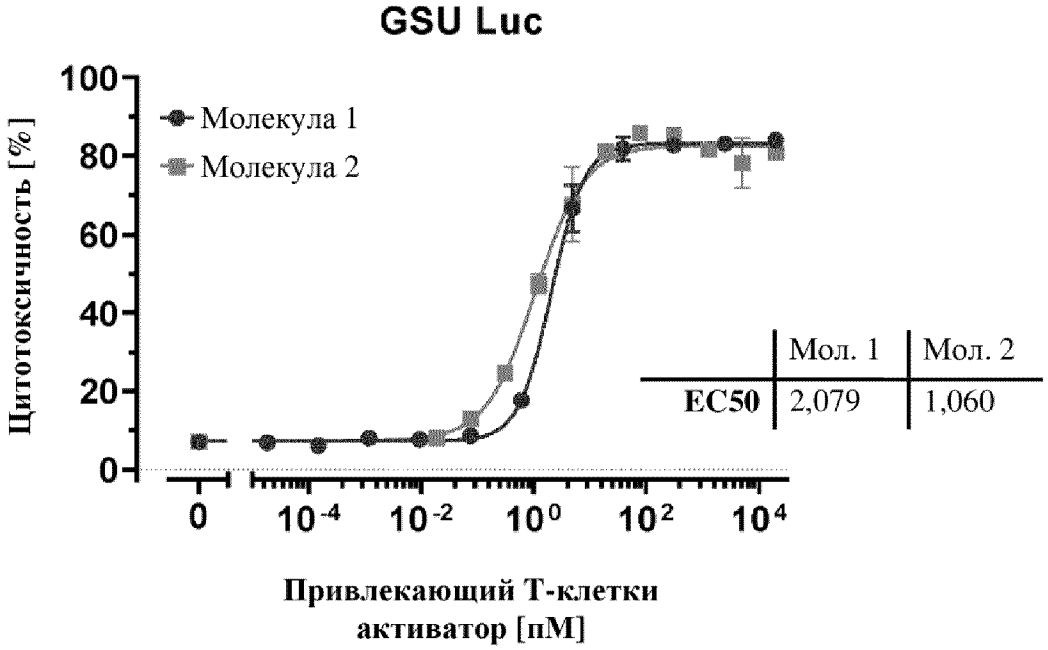
48-ч основанный на FACS Ramos Trio для TDCC + нестимулированные PBMC, донор № 468

Ramos | **Ramos CD20 CRISPR №6 (CD22+)** | **Ramos CD22 CRISPR №1 (CD20 +)**

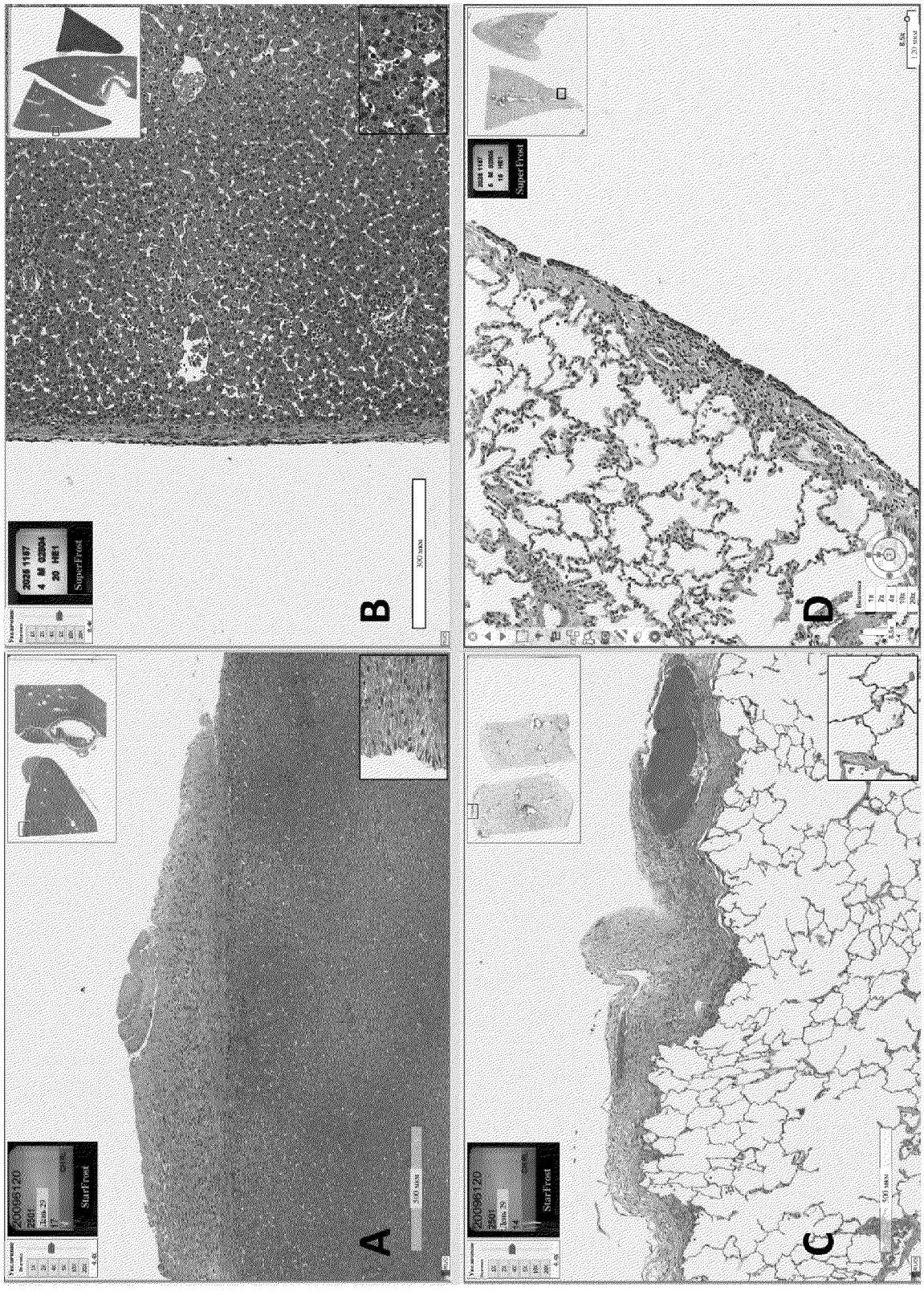
- CD22 28-B7N65SccxI2CxscFcxCD20 99-E5ccxI2C B1R
- CD20 99-E5scFabxCD22 28-B7N65SscFabxI2CxscFcxCD22 28-B7N65SscFabxI2C N3E
- CD20 99-E5_CCx CD22 28-B7 N655 CCx I2C0 x scFc G3P
- CD20 01-C6-4_CCx CD22 28-B7 N655 CCx I2C0 x scFc Y3N
- EGFRvIIIxI2C0-scFc D9F



Фиг. 19

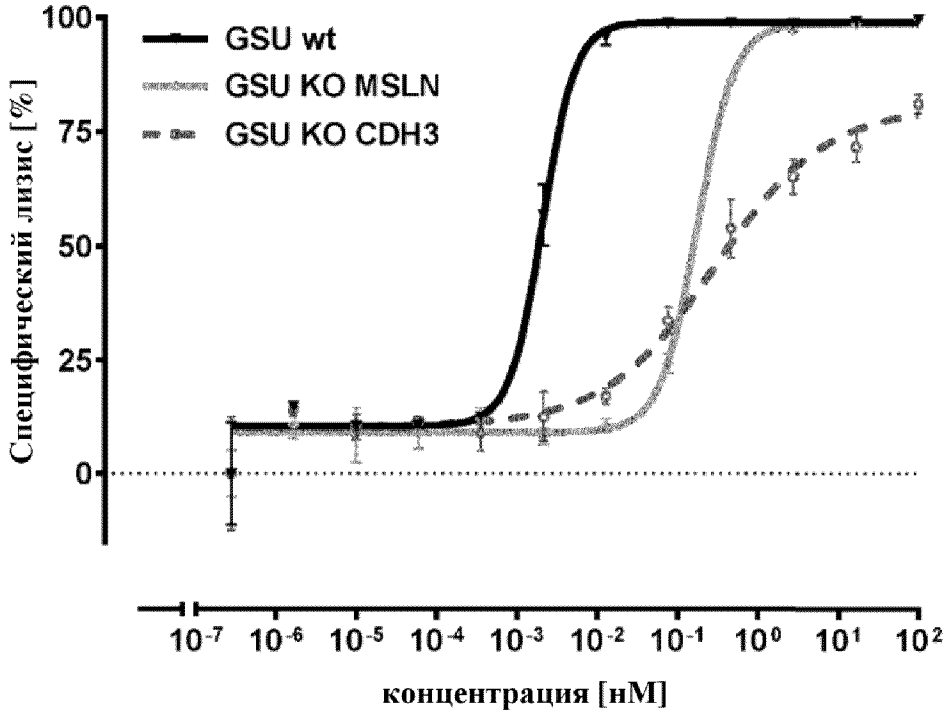

GSU Luc
Цитотоксичность [%]
100
80
60
40
20
0
Молекула 1
Молекула 2
0
10-4
10-2
100
102
104
Привлекающий Т-клетки активатор [пМ]
Мол. 1
Мол. 2
EC50
2,079
1,060

Фиг. 20

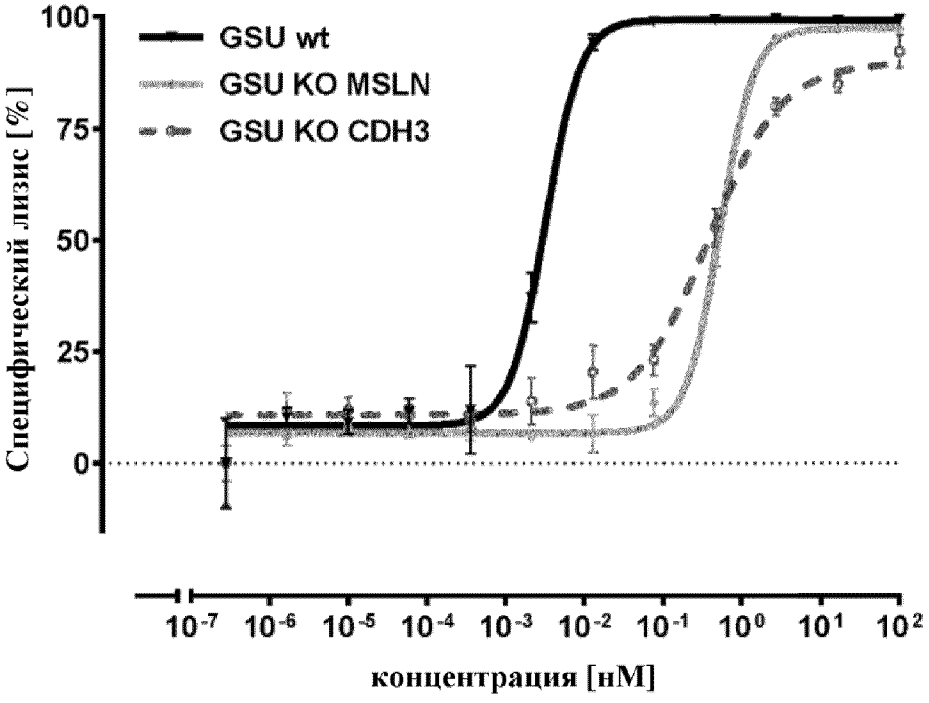


Фиг. 21

A) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**

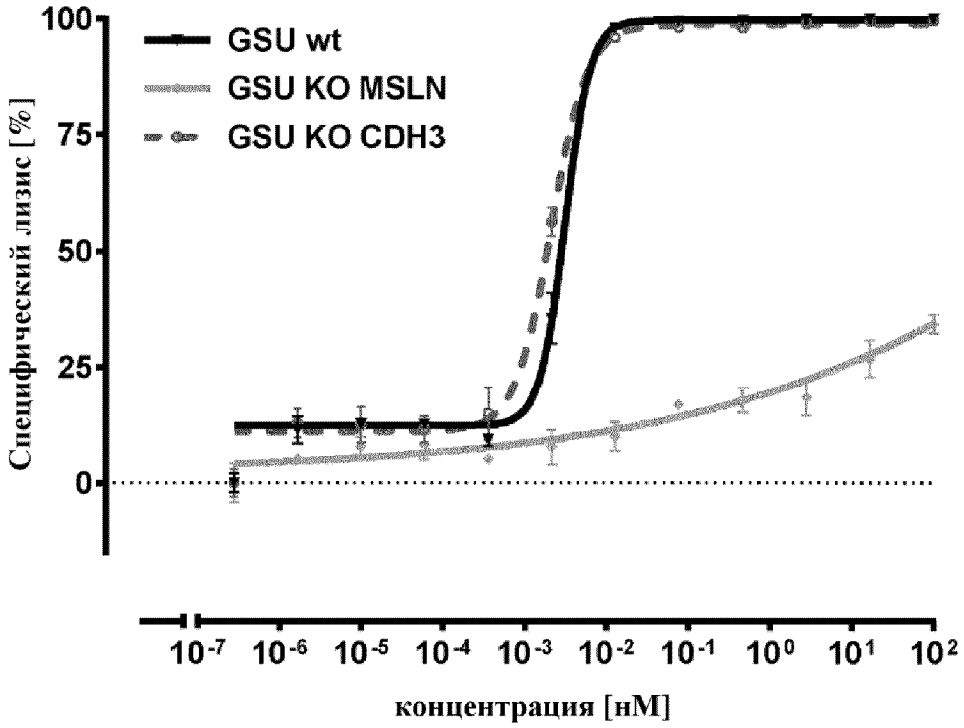


B) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2**

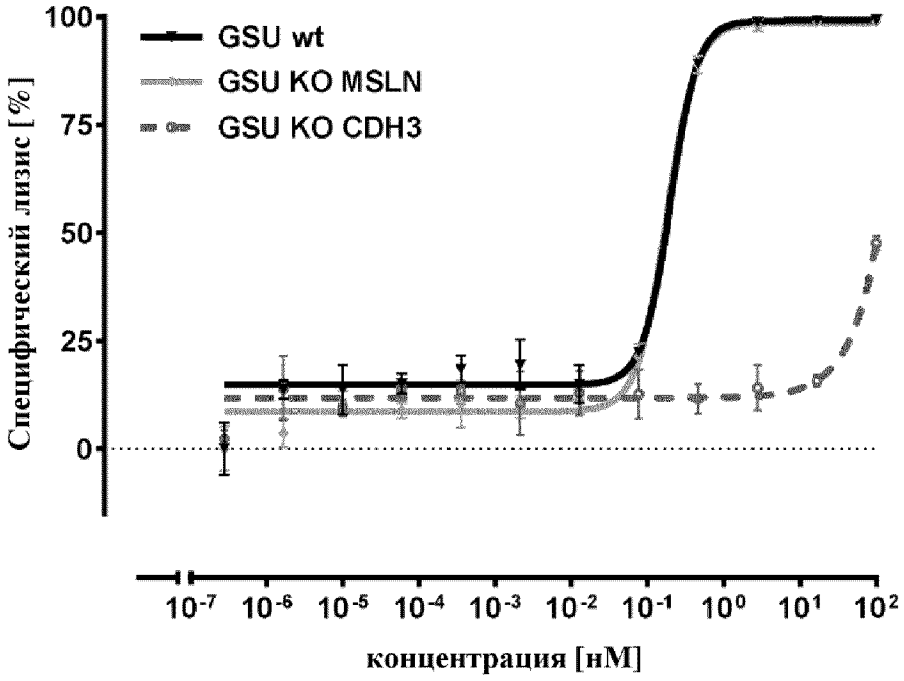


Фиг. 21 (продолжение)

C) **MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**

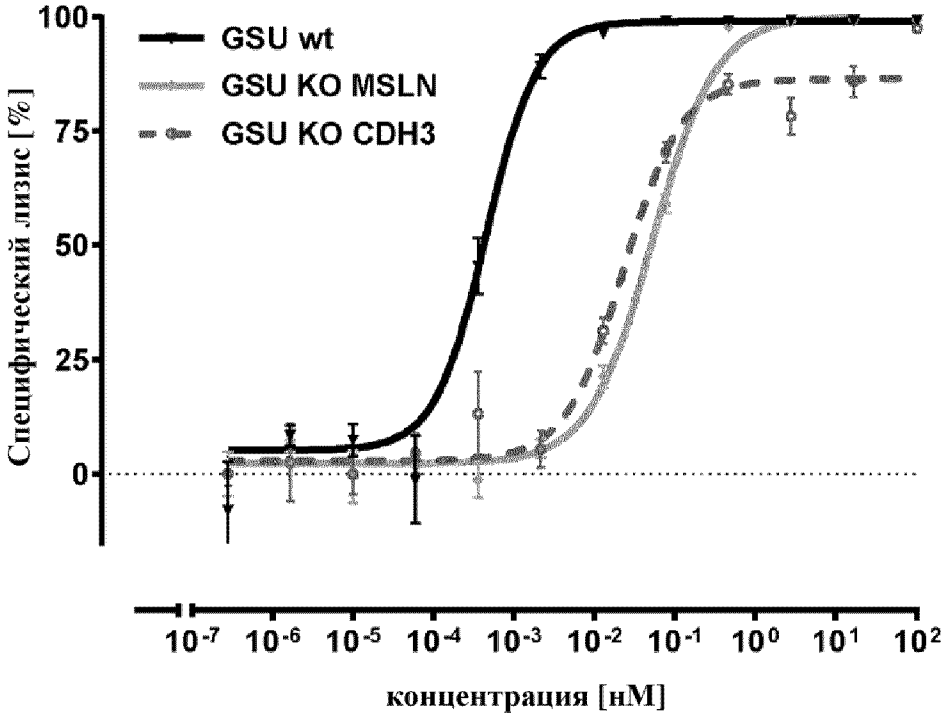


D) **CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**

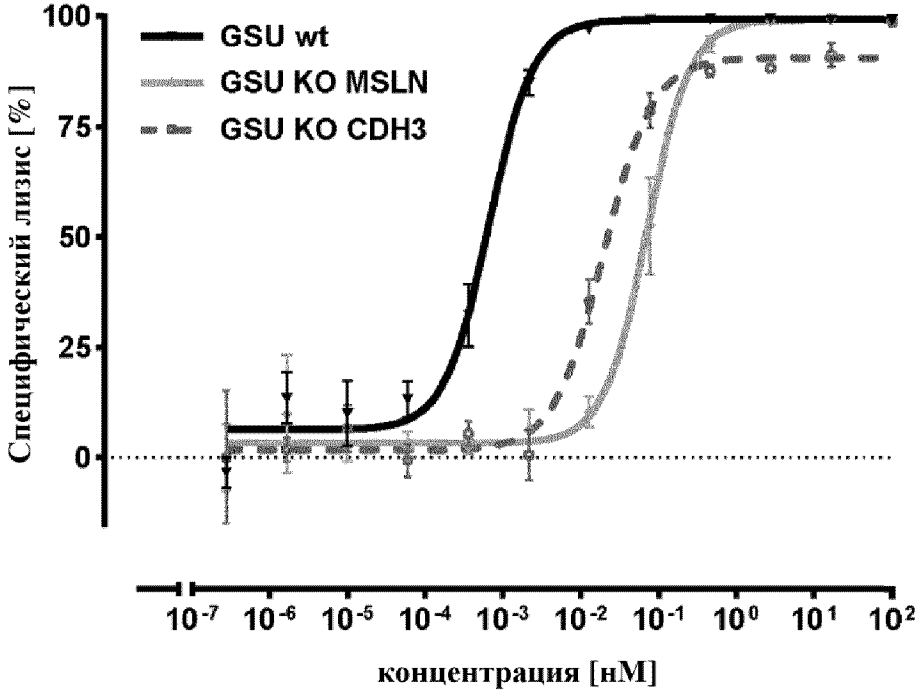


Фиг. 22

A) MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1

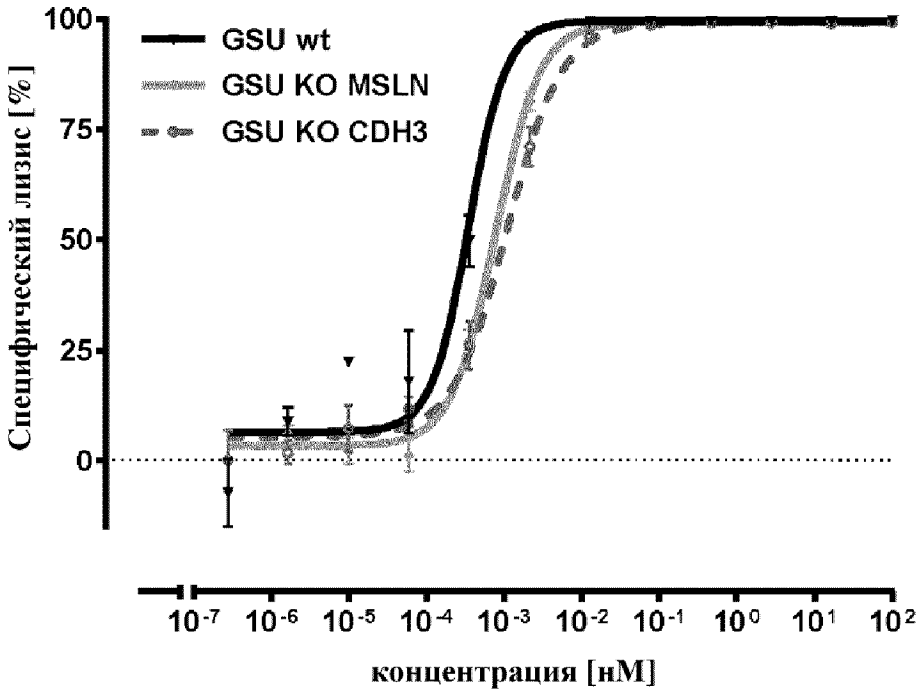


B) MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 2

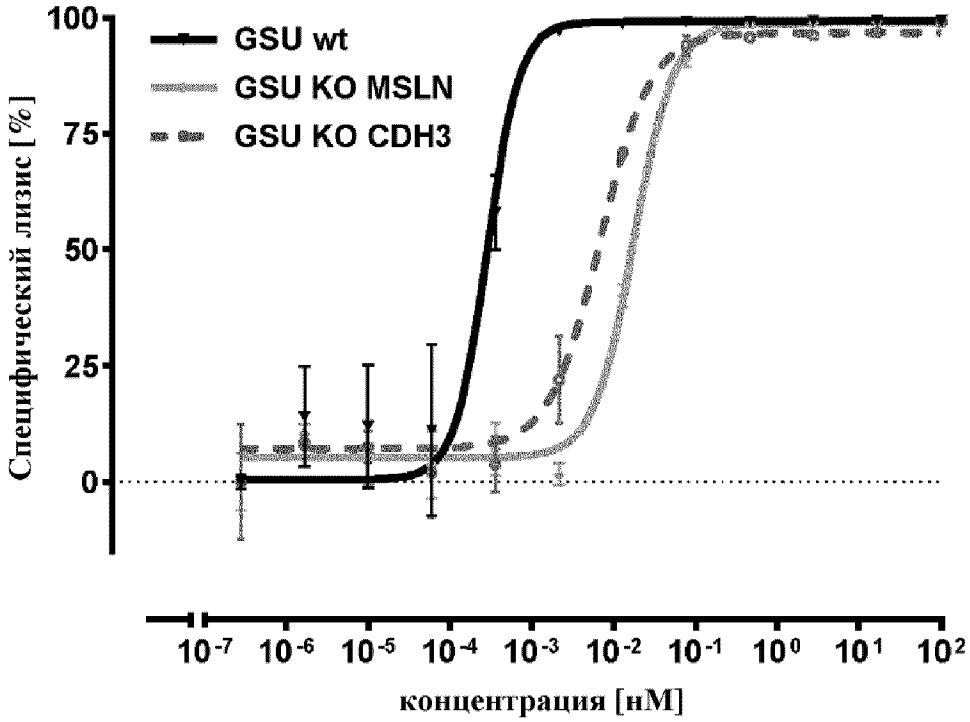


Фиг. 22 (продолжение)

C) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 3**

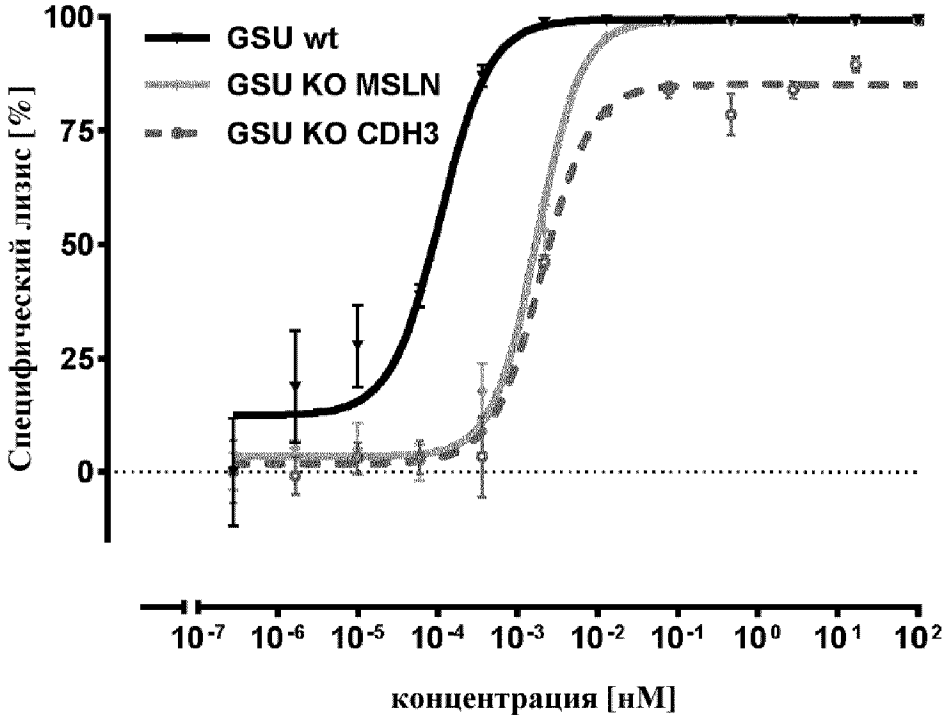


D) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 4**

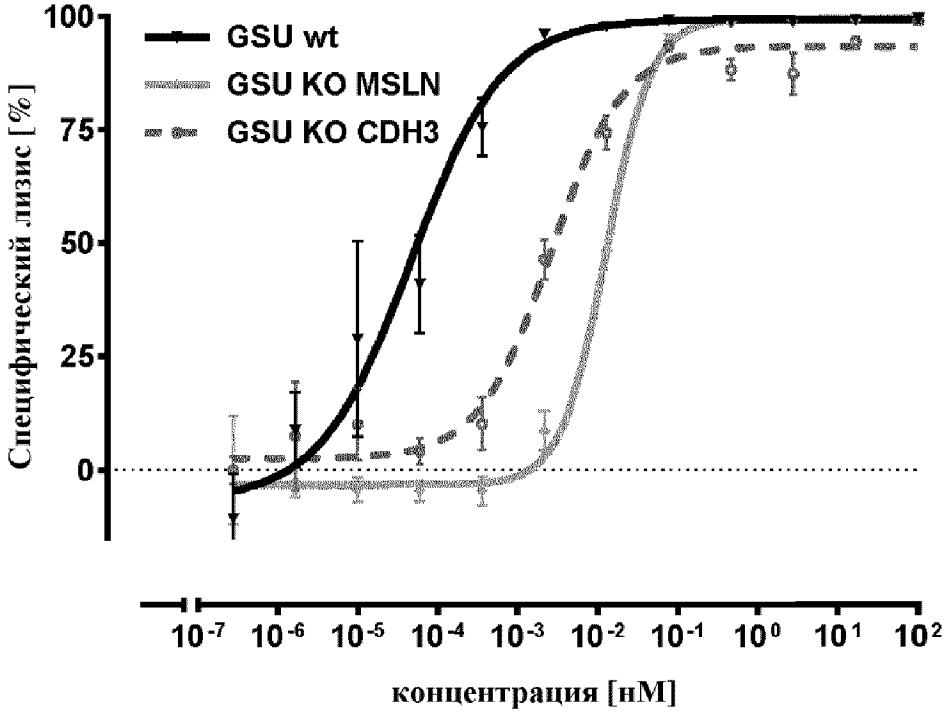


Фиг. 22 (продолжение)

E) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 5**

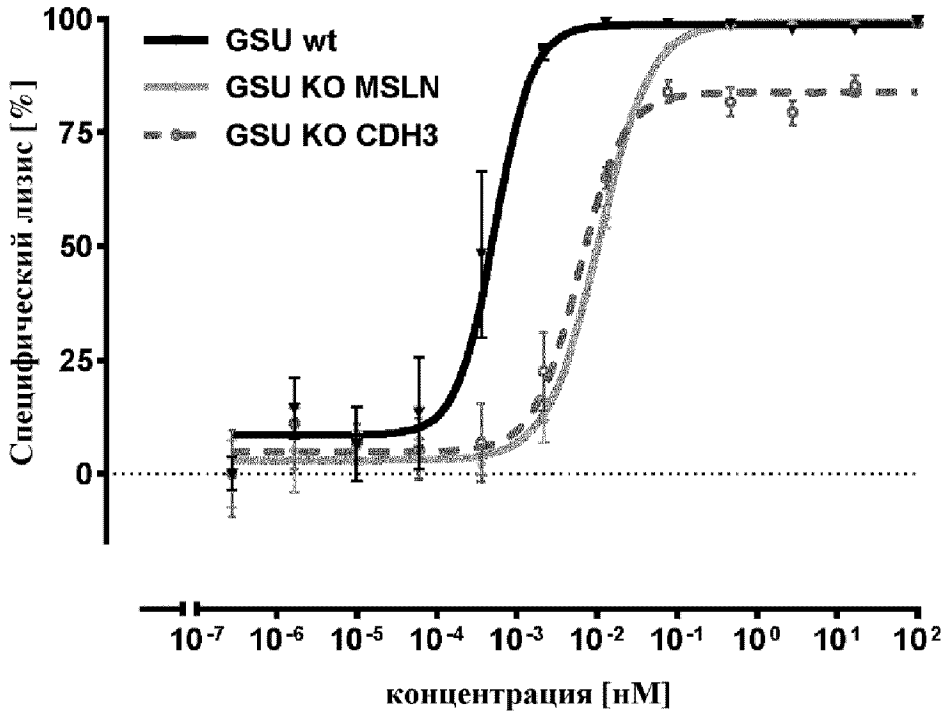


F) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 6**

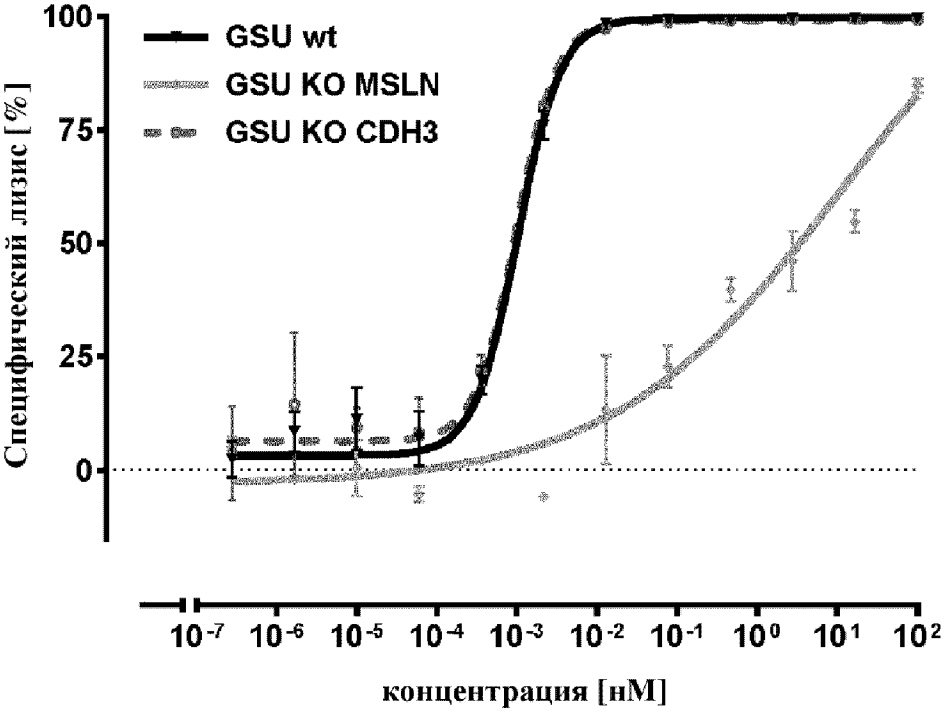


Фиг. 22 (продолжение)

G) **MSLN-CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 7**

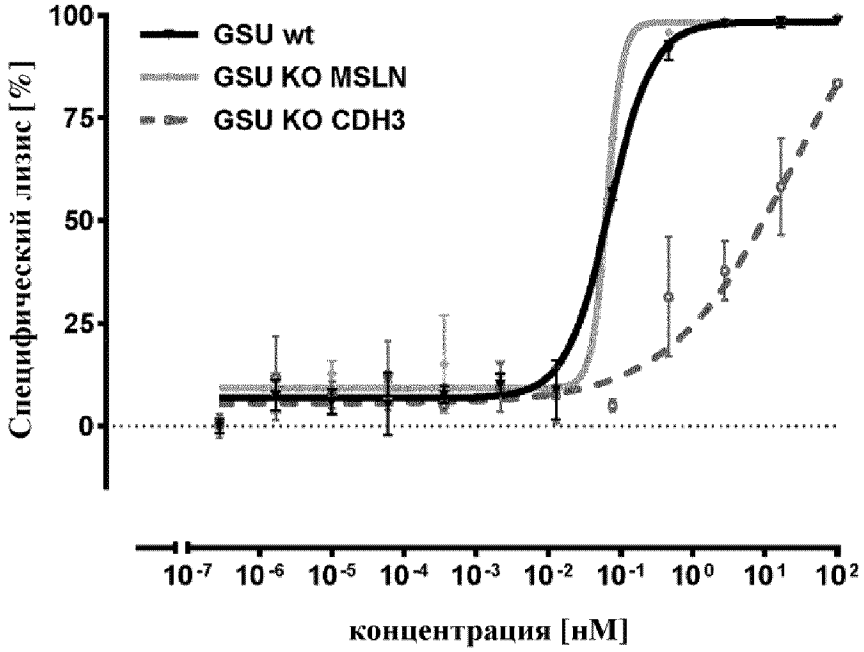


H) **MSLN-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**



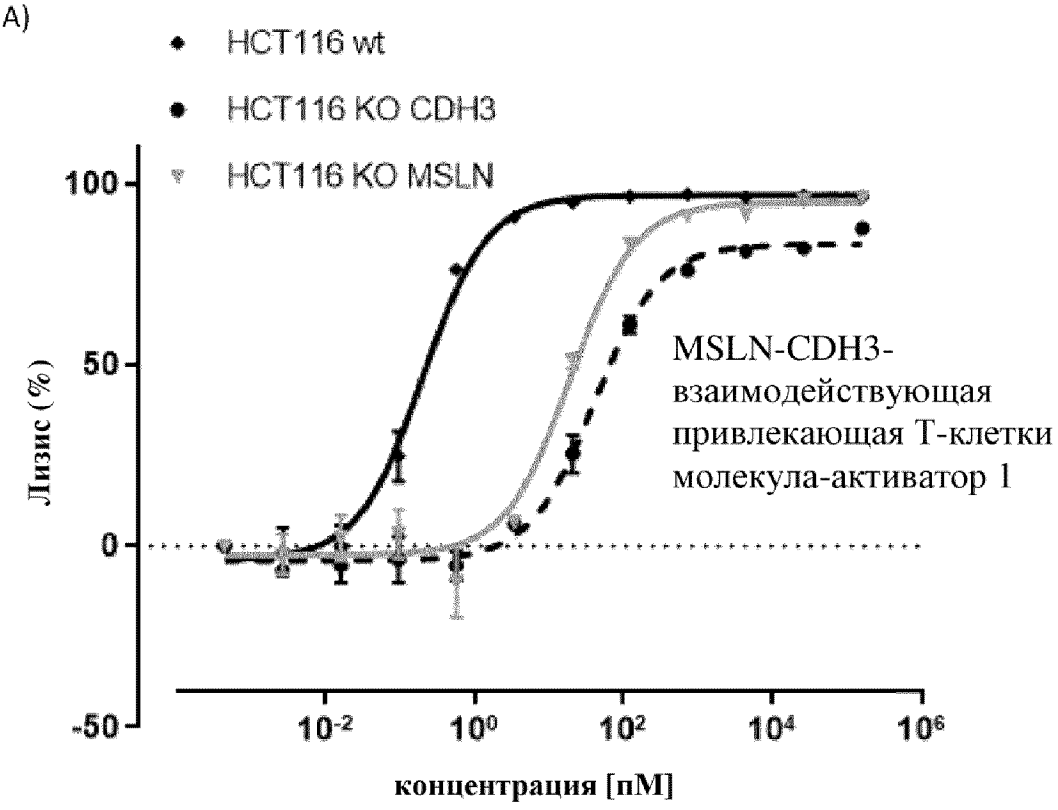
Фиг. 22 (продолжение)

I) **CDH3-взаимодействующая привлекающая Т-клетки молекула-активатор 1**



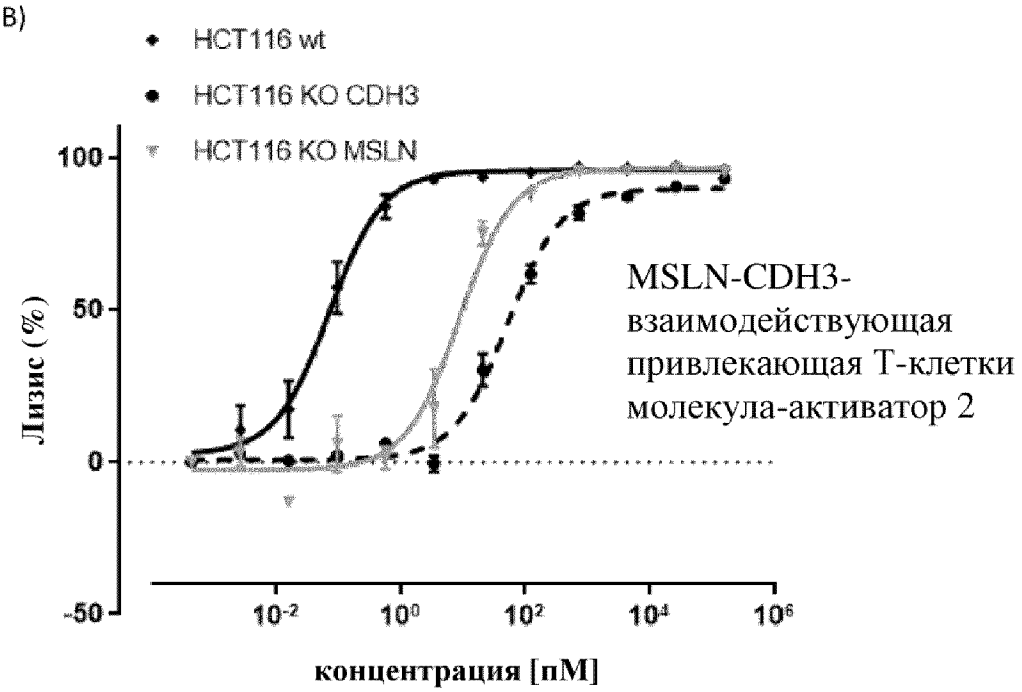
Фиг. 23

A)

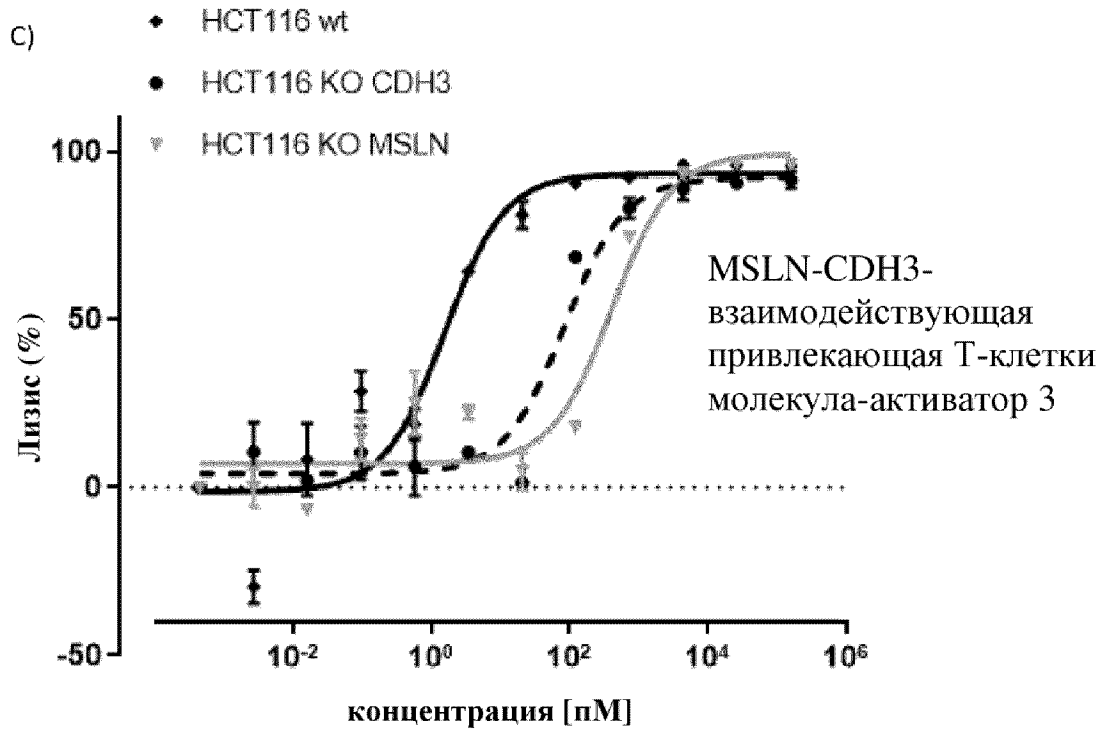


Фиг. 23 (продолжение)

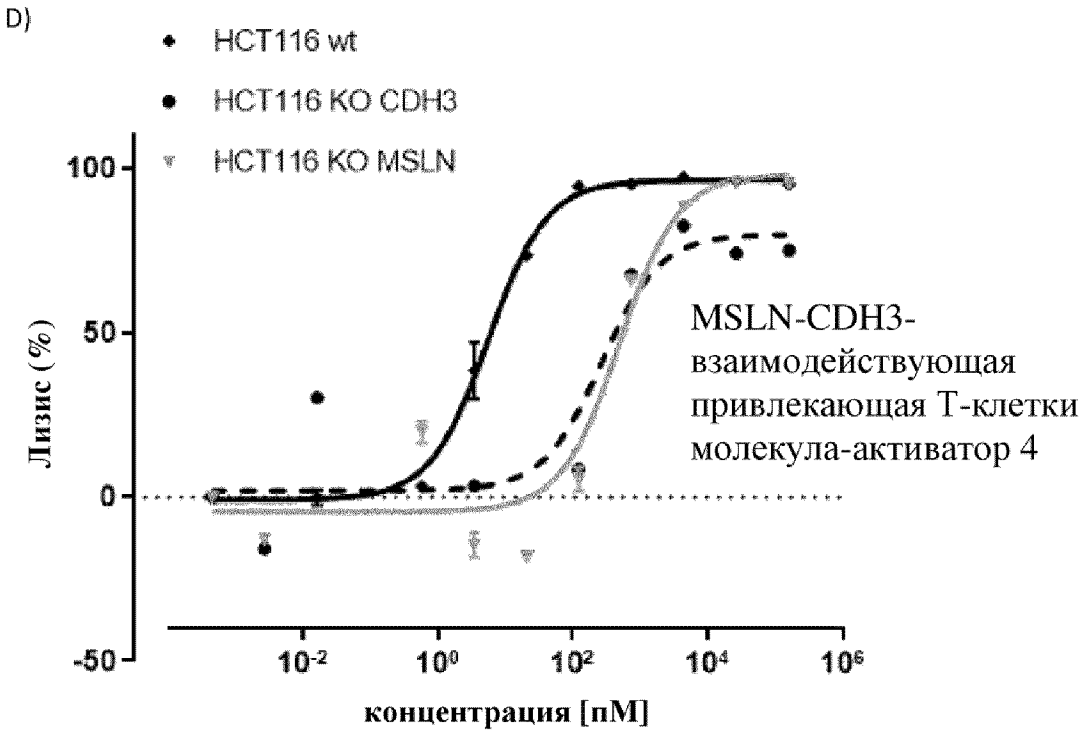
B)

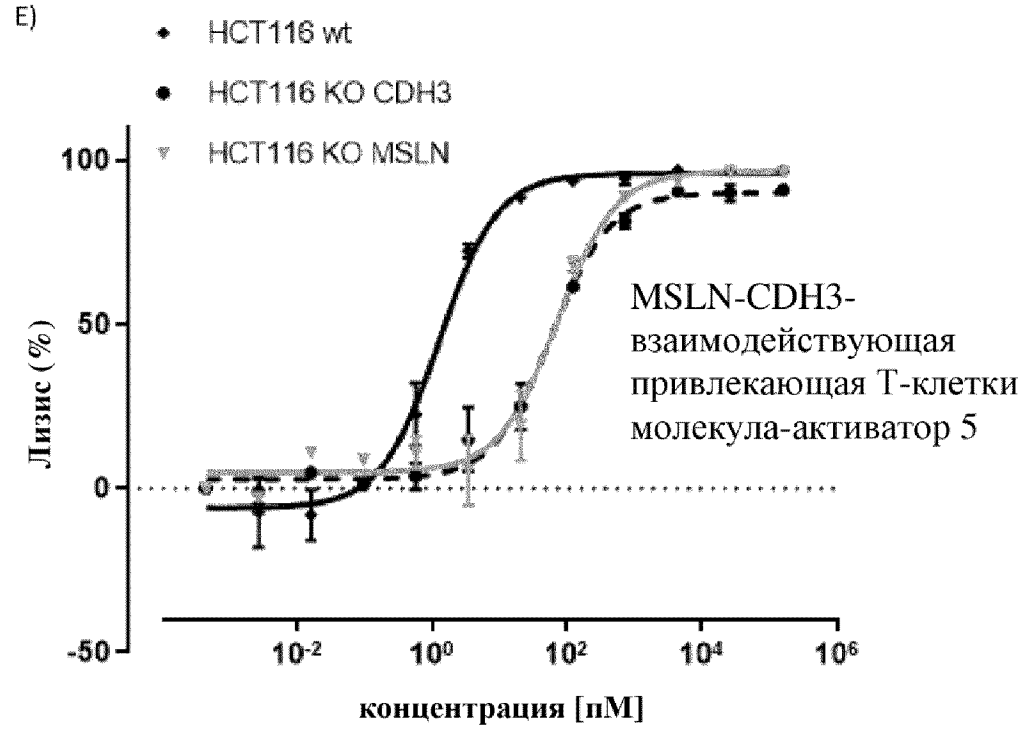


C)



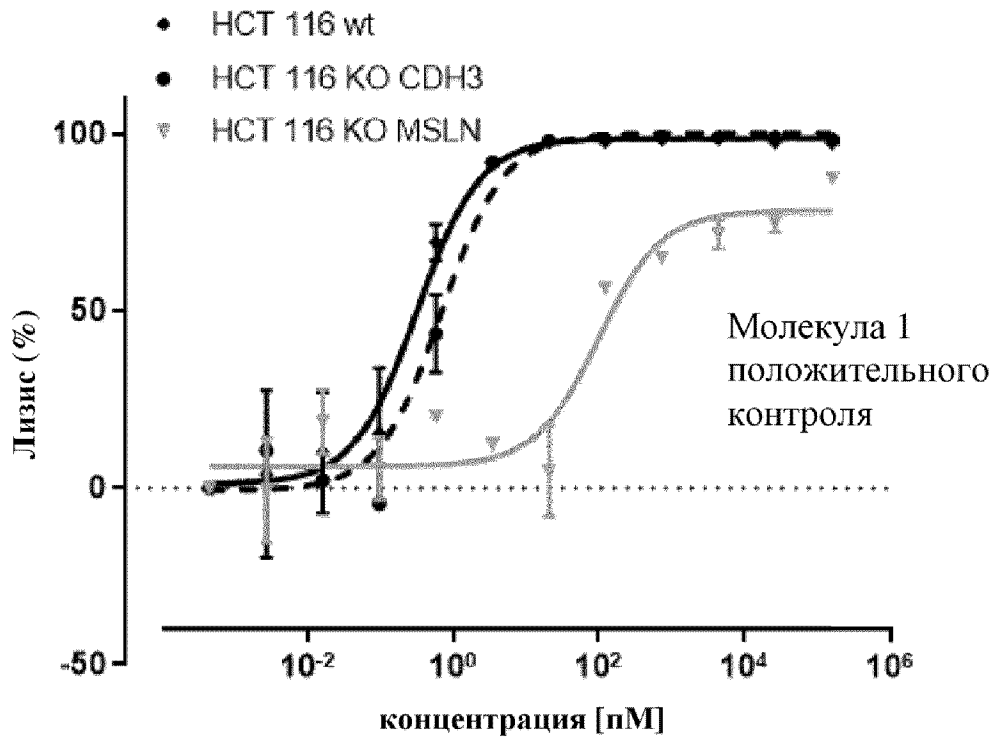
Фиг. 23 (продолжение)



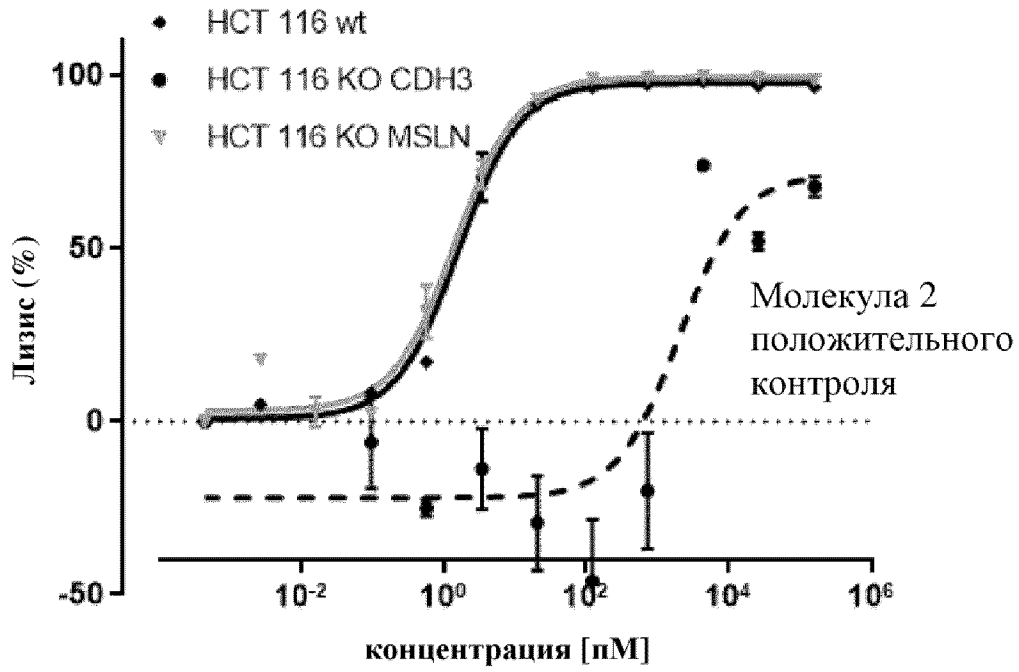


Фиг. 23 (продолжение)

F)

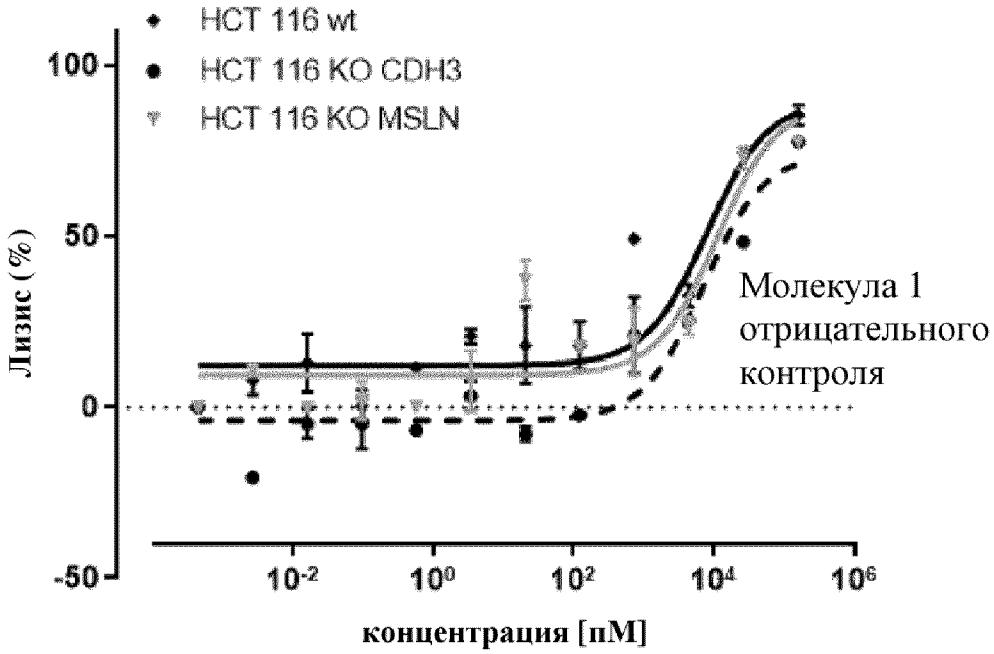


G)



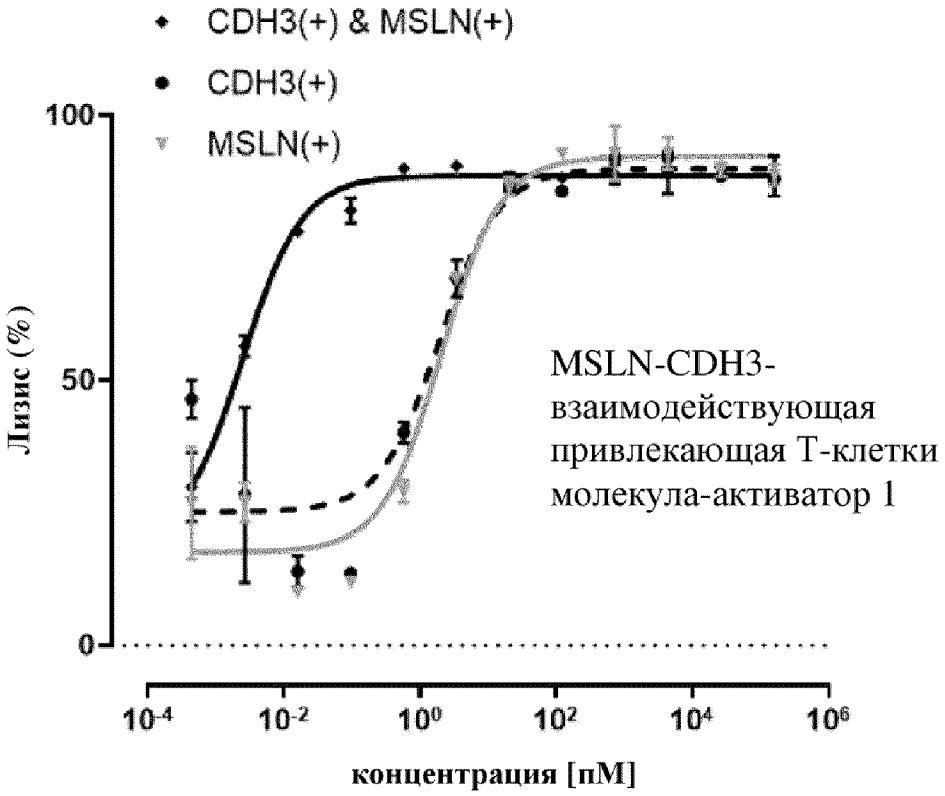
Фиг. 23 (продолжение)

H)



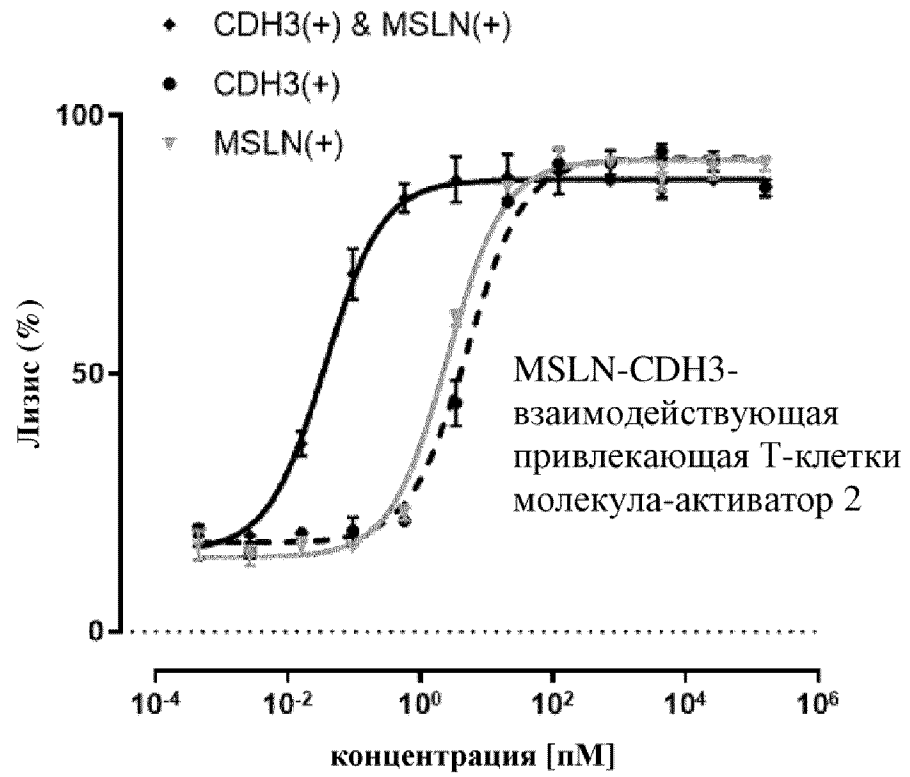
Фиг. 24

A)

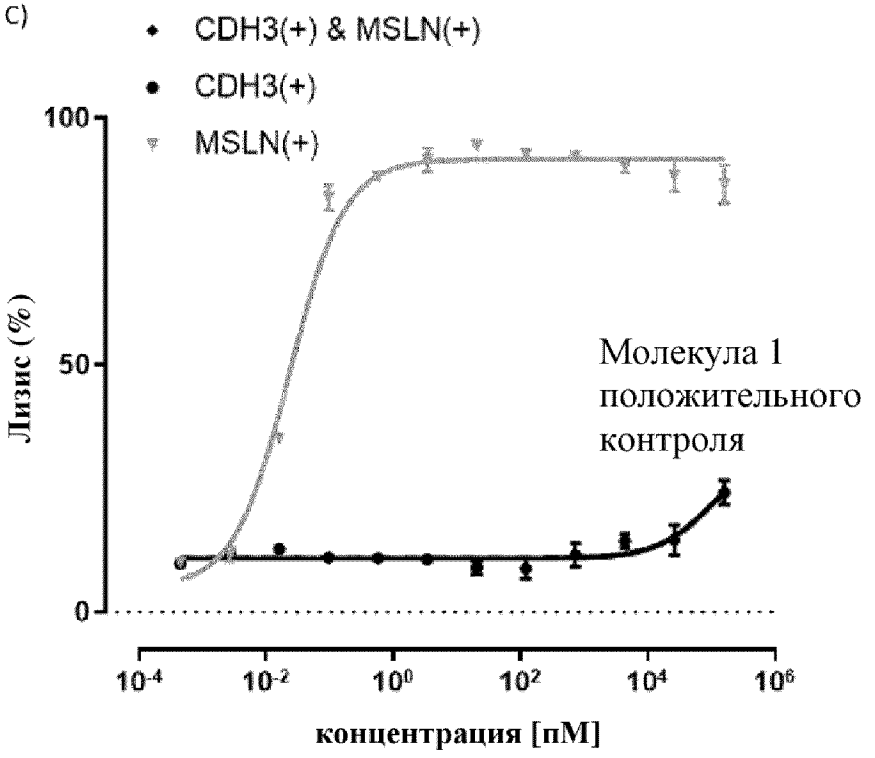


Фиг. 24 (продолжение)

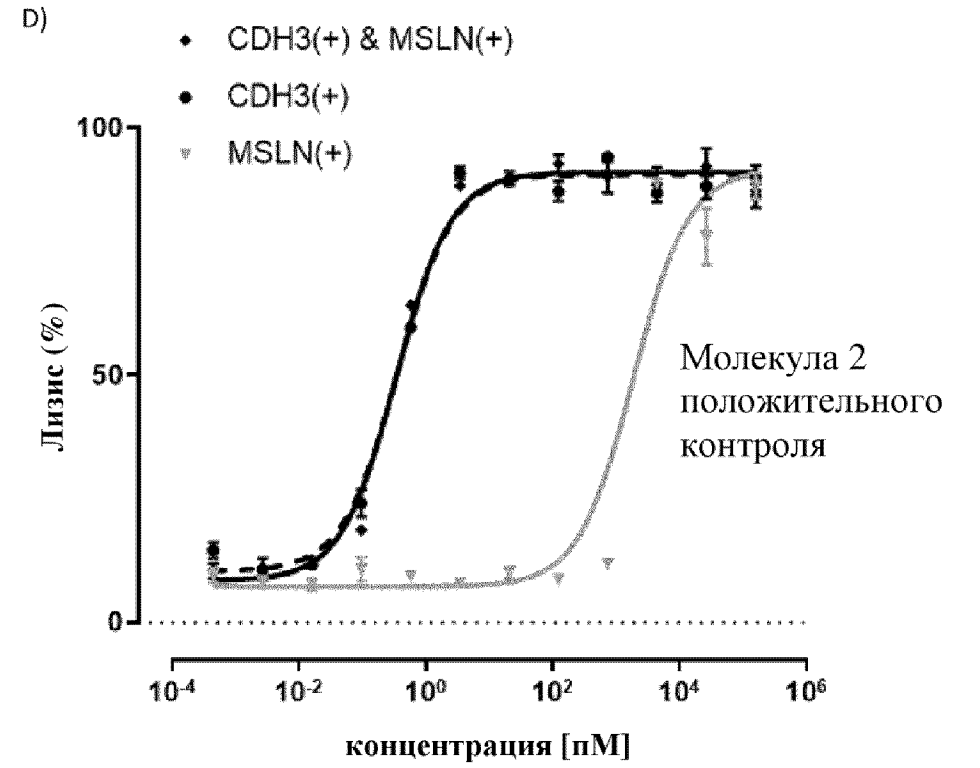
B)

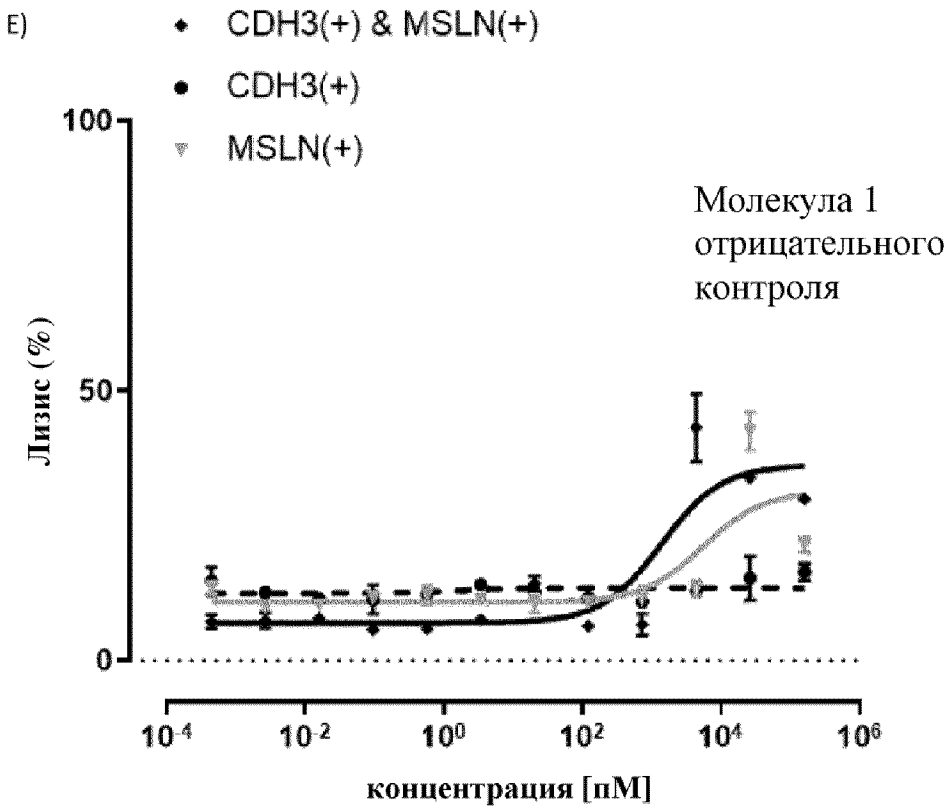


C)

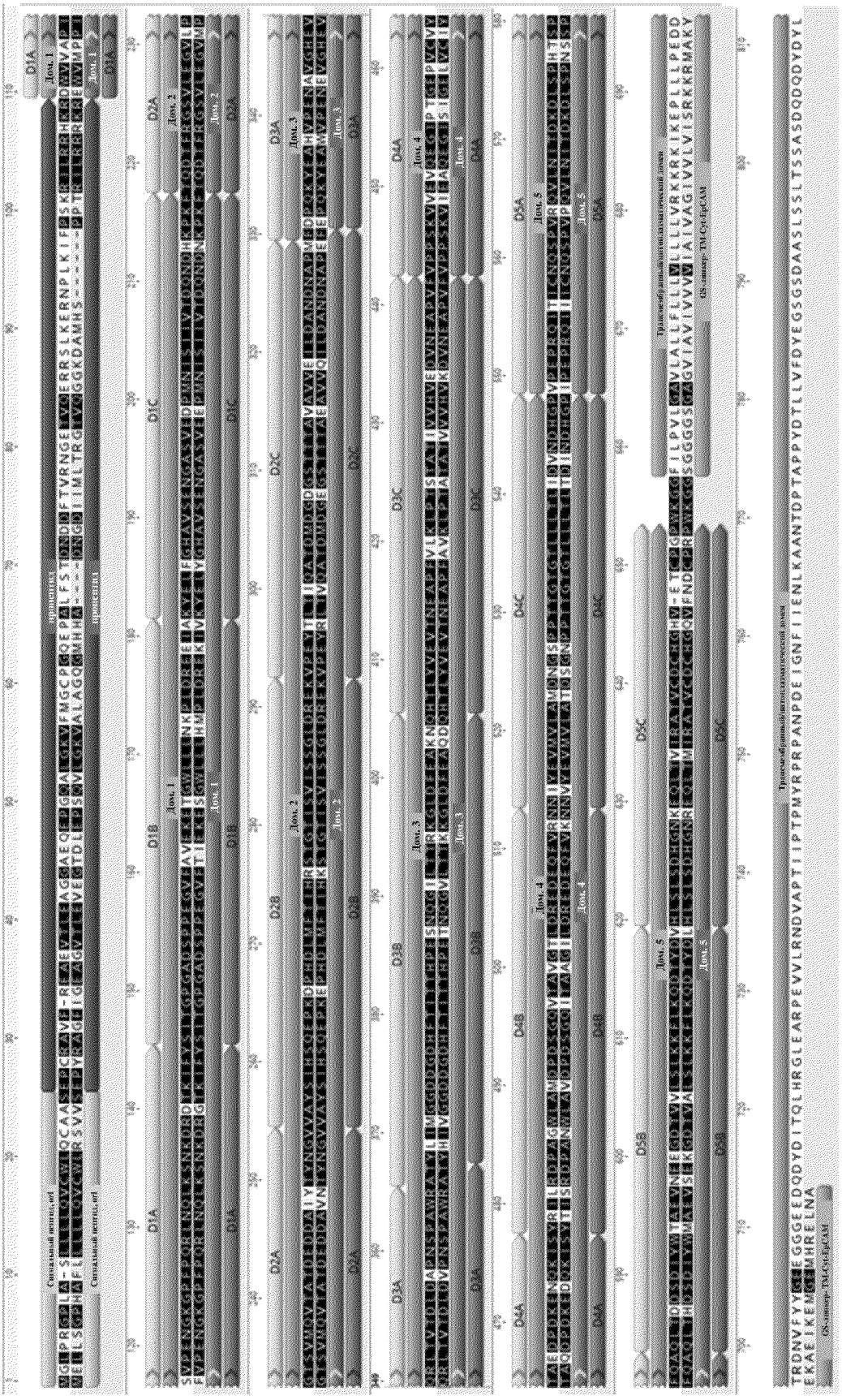


Фиг. 24 (продолжение)



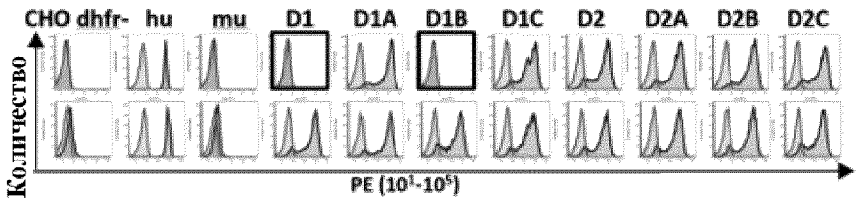


Фиг. 25

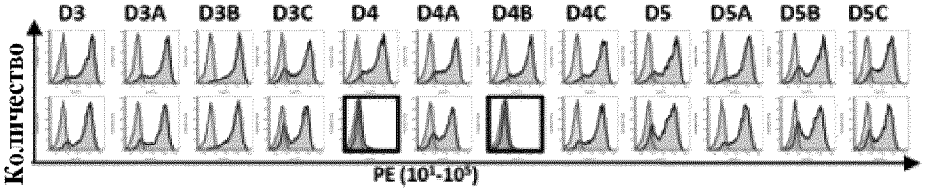


Фиг. 26

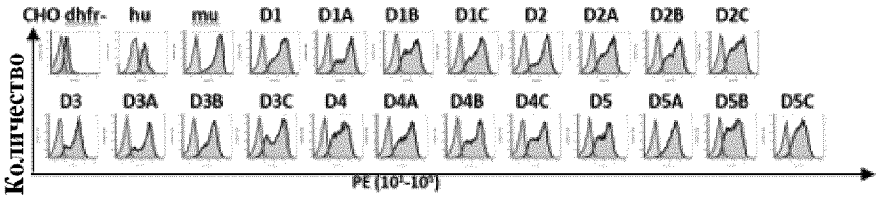
Антитело к CDH3 человека, *клон 104805*
CDH3 SEQ ID NO 434



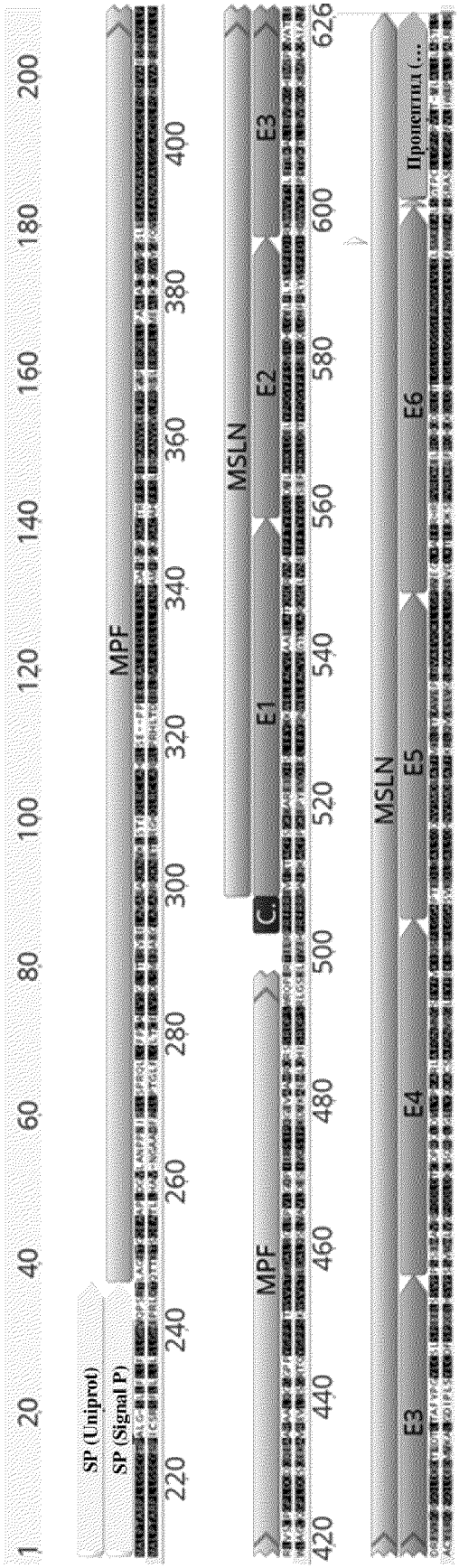
Антитело к CDH3 человека, *клон 104805*
CDH3 SEQ ID NO 434



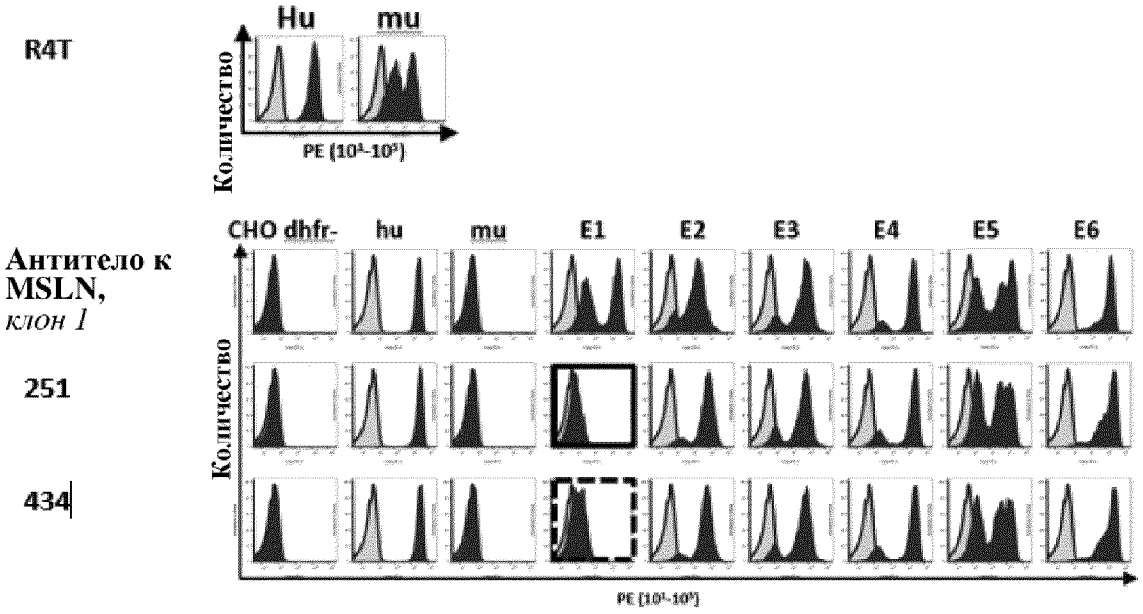
CDH3 scFv G7



Фиг. 27


1
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340
360
380
400
420
440
460
480
500
520
540
560
580
600
626
SP (Uniprot)
SP (Signal P)
MPF
MPF
C.
E1
MSLN
E2
E3
MSLN
E3
E4
E5
E6
Процентид (...

Фиг. 28


R4T
Hu
mu
Количество
PE (10²-10⁵)
Антитело к MSLN, клон 1
CHO dhfr-
hu
mu
E1
E2
E3
E4
E5
E6
251
434
Количество
PE (10²-10⁵)