

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390514** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.09.29**

(51) Int. Cl. **C07K 16/36** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2017.06.12**

---

(54) **АНТИТЕЛА К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ XI**

---

(31) **62/349,888**

(32) **2016.06.14**

(33) **US**

(62) **201892716; 2017.06.12**

(71) Заявитель:  
**МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи;  
АДИМАБ, ЭЛЭЛСИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Чнь Чжу, Эллсворт Кеннет П.,  
Миллиган Джеймс, Олдхэм Элизабет,  
Сейфферт Дитмар, Ганти Вайшнави,  
Табризифард Мохаммад, Принц  
Бьянка (US)**

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

---

(57) Описаны антитела, которые связываются с доменом apple 3 человеческого фактора свертывания XI и ингибируют активацию FXI фактором свертывания XIIa, а также активацию FIX посредством FXIa.

**A2**

**202390514**

**202390514**

**A2**

**АНТИТЕЛА К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ XI**

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка заявляет приоритет предварительной заявки США № 62/349888, поданной 14 июня 2016 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ИЗОБРЕТЕНИЮ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

## (1) Область изобретения

Настоящее изобретение относится к антителам, которые связываются с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) человека и ингибируют активацию FXI фактором свертывания XIIa, а также действие FXIa на фактор IX (FIX).

## (2) Описание предшествующего уровня техники

Тромбоэмболические нарушения, которые включают в себя и венозный и артериальный тромбоз, остаются основной причиной заболеваемости и смертности в западном мире, несмотря на наличие многочисленного класса антикоагулянтов, таких как антагонисты витамина К (АВК), гепарины и прямые ингибиторы тромбина (Weitz et al., Chest 2008, 133: 234S-256S; Hawkins, Pharmacotherapy 2004, 24:62S-65S). Эти лекарственные средства эффективны для снижения риска тромбоза, но они ассоциированы с множеством ограничений. Например, АВК (например, варфарин) были основой для пероральной антикоагуляции, хотя управление терапией АВК осложнено из-за значительного риска кровотечения, медленного начала и окончания действия, и множества пищевых и лекарственных взаимодействий (Hawkins, в цитируемой работе; Ansell J et al., Chest 2008, 133:160S-198S). Пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К (НПАК, в том числе ривароксабан, аписабан, эдоксабан и дабигатран), демонстрируют, по меньшей мере, не меньшую эффективность по сравнению с варфарином, с меньшими пищевыми и лекарственными взаимодействиями, и не требуют мониторинга. Однако, НПАК все еще повышают риск кровотечения, о чем свидетельствуют почти 15% ежегодных случаев клинически значимых или не значимых кровотечений в регистрационных исследованиях по профилактике инсульта при фибрилляции предсердий (Connolly et al., N Engl J

Med 2009, 361:1139-1151; Patel et al., N Engl J Med 2011, 365:883-891; Granger et al., N Engl J Med 2011, 365:981-992; Giugliano et al., N Engl J Med 2013, 369:2093-2104). Это в значительной степени связано с фактом, что белки-мишени для НПАК (фактор свертывания Ха (FXa) и тромбин) необходимы для нормального свертывания (гемостаза). Таким образом, востребована новая терапия с лучшими профилями безопасности для профилактики и лечения тромботических заболеваний или нарушений.

В классической каскадной модели (модели водопада) свертывания крови (фиг. 1А), свертывание запускается либо внешним путем (активированным тканевым фактором (ТФ)) или внутренним путем (контактная активация); и тот, и другой приводят к общему пути, который завершается образованием тромбина и фибрина (Furie & Furie, Cell 1988, 53:505-518; Gailani & Renne, J Thromb Haemost 2007, 5:1106-1112). Внешний каскад запускается, когда ТФ, который присутствует в субэндотелии и атеросклеротических бляшках, подвергается действию текущей крови и образует комплекс с фактором свертывания VIIa (FVIIa). Комплекс TF-FVIIa (комплекс внешней теназы) затем запускает общий путь, т.е. активацию FX для образования Fxa, который в свою очередь превращает протромбин в тромбин. Комплекс TF-FVIIa может также активировать фактор свертывания IX (FIX) для образования FIXa. FIXa в комплексе с фактором свертывания VIII (FVIIIa) (комплекс внутренней теназы) может также расщеплять субстрат FX. Внутренний каскад запускается, когда образуется FXIIa путем контактной активации с отрицательно заряженными поверхностями (например, коллагеном и гликозаминогликанами) и распространяется образование тромбина путем последовательной активации FXI, FIX, FX и протромбина. Тромбин, в качестве конечной протеазы в каскаде свертывания, может дополнительно вносить вклад в образование FXIa путем прямой активации FXI по механизму обратной связи. Тромбоциты, еще один важный компонент свертывания в цельной крови, могут быть активированы тромбином и могут затем также поддерживать образование FXIa. FXI-зависимое распространение образования тромбина может непрямым образом регулировать фибринолиз путем

активации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ). FXI, таким образом, взаимодействует с несколькими компонентами в системе гемостаза и играет основную роль в свертывании крови и тромбозе (Gailani & Renne, в цитируемой работе; Emsley et al., Blood 2010, 115:2569-2577).

Фактор свертывания XI (FXI) представляет собой димер, состоящий из идентичных субъединиц по 80 КДа, и каждая субъединица, начиная с N-конца, состоит из четырех доменов apple (A1, A2, A3, и A4) и каталитического домена (См. **Фиг. 1В**). FXI представляет собой зимоген, который циркулирует в комплексе с высокомолекулярным кинином (ВК). ВК связывается с доменом А2 в FXI и представляет собой физиологический кофактор FXIIa для активации FXI в FXIa. Остальные домены apple в FXI также опосредуют важные физиологические функции. Например, FIX-связывающий внешний участок расположен в А3, в то время как участок связывания FXIIa расположен в А4. Остатки, которые важны для димеризации FXI, также расположены в А4 (Emsley et al., в цитируемой работе).

В последние годы несколько направлений работ продемонстрировали, что FXI играет основную роль в патологическом процессе формирования тромба с относительно небольшим вкладом в гемостаз и, таким образом, представляет собой перспективную мишень при тромбозе. Ключевые данные, поддерживающие это мнение, обобщены далее: (1) в фазе II исследования антисмысловой олигонуклеотид (ASO) для FXI от Ionis Pharmaceuticals Inc. (Buller et al., N Engl J Med 2015, 372:232-240), ASO для FXI вызывает значительное снижение венозной тромбоземболии (ВТЭ) с тенденцией к меньшему количеству кровотечений по сравнению с эноксапаринном у пациентов, которые подверглись полной артропластике колена; (2) Исследования генетики и эпидемиологии человека (Duga et al., Semin Thromb Hemost 2013; Chen et al., Drug Discov Today 2014; Key, Hematology Am Soc Hematol Educ 2014 Program 2014:66-70) указывают, что тяжелая недостаточность FXI (гемофилия С) связана со сниженным риском ишемического инсульта и тромбоза глубоких вен; напротив, повышенные уровни FXI ассоциированы с более

высоким риском ВТЭ и ишемического инсульта; и (3) целый ряд направлений преклинических исследований продемонстрировал, что ингибирование или потеря функции FXI(a) опосредуют значительную защиту от тромбов без нарушения гемостаза (Chen et al. в цитируемой работе). Следует отметить, что моноклональные антитела 14E11 и 1A6 производят значительное уменьшение тромбов в модели тромбоза с артерио-венозным шунтом у бабуина (патент США № 8388959; патент США № US8236316; Tucker et al., Blood 2009, 113:936-944; Cheng et al., Blood 2010, 116:3981-3989). Кроме того, 14E11 (поскольку оно перекрестно реагирует с мышинным FXI) обеспечивало защиту у экспериментальной модели острого ишемического инсульта у мышей (Leung et al., Transl Stroke Res 2012, 3:381-389). Также были описаны дополнительные мАТ, нацеленные на FXI, в доклинических моделях для валидации FXI в качестве антитромботической мишени с минимальным риском кровотечения (van Montfoort et al., Thromb Haemost 2013, 110; Takahashi et al., Thromb Res 2010, 125:464-470; van Montfoort, Ph.D. Thesis, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 14 November 2014). Ингибирование FXI, таким образом, представляет собой перспективную стратегию для новой антитромботической терапии с улучшенным профилем «польза-риск» по сравнению с существующими стандартами лечения антикоагулянтами.

В настоящее время существует большая неудовлетворенная медицинская потребность в антитромботической терапии для пациентов с тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности (ТХПН). Приблизительно 650000 пациентов в США имеют тяжелую или терминальную ХПН, и эти пациенты страдают от чрезвычайно высокой встречаемости тромботических и тромбоэмболических осложнений (инфаркта миокарда, инсульта/транзиторной ишемической атаки, заболевания периферических артерий (РАД), нарушения сосудистого доступа). Пациенты с ТХПН также с большей вероятностью имеют кровотечения, чем общая популяция. Поскольку пациентам с ТХПН обычно не прописывают антикоагуляцию какого-либо типа (из-за риска кровотечений и отсутствия данных для пероральных коагулянтов, не

являющихся антагонистами витамина К (НПАК), при ТХПН), существует необходимость в антитромботической терапии, которая имеет приемлемый профиль «польза-риск» у этих пациентов.

#### КРАТКАЯ СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антителам человека, способным избирательно связываться с фактором свертывания XI (антитела к FXI) и ингибировать свертывание крови и ассоциированный с ним тромбоз, предпочтительно без нарушения гемостаза. Композиции включают антитела к фактору свертывания XI, способные связываться с определенным эпитопом домена apple 3 (A3) фактора свертывания XI. Эти антитела демонстрируют нейтрализующую активность путем ингибирования превращения зимогеновой формы FXI в его активированную форму, FXIa, под действием FXIIa, и ингибирования FXIa-опосредованной активации FIX. Антитела подходят для ингибирования FXI, что может иметь клинически значимый антитромботический эффект со сниженным риском кровотечений, и, таким образом, могут иметь расширенный терапевтический индекс по сравнению с ингибированием факторов свертывания, расположенных в каскаде ниже, таких как FXa и тромбин. Таким образом, эти антитела обеспечивают терапевтический подход для профилактики тромбоэмболических осложнений, например, профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (SPAF).

Одна необслуживаемая когорта с риском сосудистого тромбоза, которая может получить пользу от ингибирования FXI, представляет собой популяцию с тяжелой и терминальной стадией почечной недостаточности (ТХПН), у которой, как правило, не используют пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К (НПАК), из-за причин, связанных с кровотечением, что привело к отсутствию опыта клинических исследований. Антитела в настоящем документе обеспечивают новую антикоагулянтную терапию для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ТХПН. Антитела в настоящем документе могут обеспечить клинически значимую антитромботическую эффективность в сочетании с приемлемым риском кровотечений у пациентов с ТХПН.

Помимо ТХПН и SPAF, ингибирование FXI также может быть

показано дополнительным сегментам пациентов с высоким риском тромбоза. Они включают: 1) венозную тромбоэмболию (ВТЭ) профилактику при ортопедической хирургии и/или вторичную профилактику ВТЭ; 2) снижение повторной васкуляризации и/или уменьшение серьезных нежелательных осложнений в конечностях (MALE) при атеросклерозе периферических артерий (АПА); 3) адъювантную терапию при остром коронарном синдроме (ОКС).

Настоящее изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему, по меньшей мере, шесть определяющих комплементарность областей (CDR) из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18623p, семейства  $\alpha$ FXI-18611p или семейства  $\alpha$ FXI-18611, или, по меньшей мере, шесть определяющих комплементарность областей (CDR) из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18623p, семейства  $\alpha$ FXI-18611p или семейства  $\alpha$ FXI-18611, где одна или более из шести CDR имеют одну, две, или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, где антитело из семейства  $\alpha$ FXI-18623 содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:28 или 29, и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; антитело из семейства  $\alpha$ FXI-18611p содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:21 или 22, и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; и антитело из семейства  $\alpha$ FXI-18611 содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:23 или 24, и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, шесть CDR включают или содержат CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18623p, семейства

$\alpha$ FXI-18611p или семейства  $\alpha$ FXI-18611, и CDR1, CDR2, и CDR3 легкой цепи антитела из семейства  $\alpha$ FXI-18623p, семейства  $\alpha$ FXI-18611p или семейства  $\alpha$ FXI-18611, где антитело из семейства  $\alpha$ FXI-118623 содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:28 или 29, и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; антитело из семейства  $\alpha$ FXI-18611p содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:21 или 22, и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; и антитело из семейства  $\alpha$ FXI-18611 содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:23 или 24, и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, выбранную из группы аминокислотных последовательностей, состоящей из SEQ ID NO:21, 22, 23, и 24; и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; где каркас переменной области тяжелой цепи может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и каркас переменной области легкой цепи может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, выбранную из группы аминокислотных



последовательностей, состоящей из SEQ ID NO:21, 22, 23, и 24; и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, выбранную из группы аминокислотных последовательностей, состоящей из SEQ ID NO:28 и 29; и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; где каркас переменной области тяжелой цепи может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и каркас переменной области легкой цепи может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, выбранную из группы аминокислотных последовательностей, состоящей из SEQ ID NO:28 и 29; и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 человека. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания. В конкретных аспектах, константный домен может содержать или не содержать C-концевой лизин.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4 человека. В дополнительном аспекте, константный домен тяжелой цепи относится к изотипу IgG4 и дополнительно включает замену остатка серина в положении 228 (нумерация по EU) пролином, что соответствует положению 108 SEQ ID NO:16 или 17 (серин в положении 108).

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, или 19.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи типа каппа или лямбда человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, выбранную из группы аминокислотных последовательностей, состоящей из SEQ ID NO:33, 35, 37, 39, 45, 47, 49, 51, 57, 59, 61, 63, 69, 71, 73, и 75; и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:26.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, выбранную из группы аминокислотных последовательностей, состоящей из SEQ ID NO:41, 43, 53, 55, 65, 67, 77, и 79; и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:31.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, содержащему (a) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 28, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; (b) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 29, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; (b) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 21, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; (c) переменный

домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:22, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; (d) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 23, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25, или (e) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 24, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25.

В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В конкретных вариантах осуществления переменные области тяжелой и легкой цепи могут содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот, или их сочетания.

В конкретных вариантах осуществления константные домены тяжелой и легкой цепи могут содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот, или их сочетания. В конкретных аспектах, константный домен может содержать или не содержать C-концевой лизин.

В конкретных вариантах осуществления переменные области тяжелой и легкой цепи могут содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот, или их сочетания, и константные домены тяжелой и легкой цепи могут содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот, или их сочетания. В конкретных аспектах, константный домен может содержать или не содержать C-концевой лизин.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело дополнительно содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, или 19 или ее вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот, или их сочетания.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления

изобретения, антитело дополнительно содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20 или ее вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот, или их сочетания.

В дополнительном аспекте или варианте осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит (a) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 28, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; (b) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 29, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:30; (c) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 21, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; (d) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:22, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; (e) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:23, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; (f) переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 24, и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:25; (g) вариант (a), (b), (c), (d), (e), или (f), где каркас переменной области тяжелой цепи содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетаний,; или, (h) вариант (a), (b), (c), (d), (e), (f), или (g), где каркас переменной области легкой цепи содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетаний.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему (a) тяжелую цепь (HC) с константным доменом и

вариабельным доменом, где вариабельный домен содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (НС-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, НС-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и НС-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:3; (b) тяжелую цепь (НС) с константным доменом и вариабельным доменом, где вариабельный домен содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (НС-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, НС-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и НС-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:4; или (c) тяжелую цепь (НС) с константным доменом и вариабельным доменом, где вариабельный домен содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (НС-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:8, НС-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:9, и НС-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:10. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 человека. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, по сравнению с аминокислотной последовательностью нативного константного домена тяжелой цепи для изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 человека. В конкретных аспектах, константный домен может содержать или не содержать С-концевой лизин.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4 человека. В дополнительном аспекте, константный домен тяжелой цепи относится к изотипу IgG4 и

дополнительно включает замену остатка серина в положении 228 (нумерация по EU) пролином, что соответствует положению 108 SEQ ID NO:16 или 17 (серин в положении 108).

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG4, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16 или 17. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG1, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 или 19. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, содержащему:

(a) легкую цепь (LC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7; или

(b) легкую цепь (LC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:12, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:13. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления

изобретения, легкая цепь (LC) содержит легкую цепь каппа человека или легкую цепь лямбда человека или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG4, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16 или 17, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG1, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 или 19, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, содержащему:

(а) тяжелую цепь (HC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью,

показанной в SEQ ID NO:3; и

(b) легкую цепь (LC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, легкая цепь (LC) содержит легкую цепь kappa человека или легкую цепь lambda человека, или ее вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания по сравнению с аминокислотной последовательностью нативного изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать или не содержать C-концевой лизин.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи



изотипа IgG1 или IgG4 человека или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительном аспекте, константный домен тяжелой цепи относится к изотипу IgG4 и дополнительно включает замену остатка серина в положении 228 (нумерация по EU) пролином, что соответствует положению 108 SEQ ID NO:16 или 17 (серин в положении 108).

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG4, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16 или 17, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG1, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 или 19, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, содержащему:

(а) тяжелую цепь (HC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью,

показанной в SEQ ID NO:4; и

(b) легкую цепь (LC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, легкая цепь содержит легкую цепь kappa человека или легкую цепь lambda человека или ее вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания по сравнению с аминокислотной последовательностью нативного изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать или не содержать C-концевой лизин.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи

изотипа IgG1 или IgG4 человека или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительном аспекте, константный домен тяжелой цепи относится к изотипу IgG4 и дополнительно включает замену остатка серина в положении 228 (нумерация по EU) пролином, что соответствует положению 108 SEQ ID NO:16 или 17 (серин в положении 108).

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG4, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16 или 17, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG1, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 или 19, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, содержащему:

(а) тяжелую цепь (HC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:9, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью,

показанной в SEQ ID NO:10; и

(b) легкую цепь (LC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:12, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:13. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, легкая цепь содержит легкую цепь kappa человека или легкую цепь lambda человека или ее вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания по сравнению с аминокислотной последовательностью нативного изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительных аспектах, константный домен может содержать или не содержать C-концевой лизин.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи

изотипа IgG1 или IgG4 человека или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX. В дополнительном аспекте, константный домен тяжелой цепи относится к изотипу IgG4 и дополнительно включает замену остатка серина в положении 228 (нумерация по EU) пролином, что соответствует положению 108 SEQ ID NO:16 или 17 (серин в положении 108).

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG4, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16 или 17, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен тяжелой цепи IgG1, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 или 19, или его вариант, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, настоящее изобретение относится к антителу, содержащему: (а) тяжелую цепь (HC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит (i) каркас HC и определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:9, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью,

показанной в SEQ ID NO:10; (ii) каркас HC и определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:3; (iii) каркас HC и определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:4; (iv) вариант (i), (ii), или (iii), где, по меньшей мере, одна из HC CDR 1, HC-CDR 2, или CDR 3 содержит 1, 2, или 3 замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания; или (v) вариант (i), (ii), (iii), или (iv), где каркас HC содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания; (b) легкую цепь (LC) с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит (i) каркас LC и легкую цепь, содержащую определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:12, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:13; (ii) каркас LC и определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7; (iii) вариант (i) или (ii), где, по меньшей мере, одна из LC CDR 1, LC-CDR 2, или LC-CDR 3 содержит 1, 2, или 3 замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания; или (iv) вариант (i), (ii), или (iii), где каркас LC содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания; или (c) HC из (a) и LC из (b); где антитело связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело по п. 18, где константный домен HC содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, или 19.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело по п. 18 или 19, где константный домен LC содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 33, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 35, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 45, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 47, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 49, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 51, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу, содержащему тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 59, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26.







Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которые перекрестно блокируют связывание или конкурируют за связывание с антителом, содержащим тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 33, 35, 37, 45, 47, 49, 51, 59, 61, 63, 69, 71, 73, или 75 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26; или антителом, содержащим тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 39, 41, 43, 53, 55, 57, 65, 67, 69, 77, или 79 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 31 при условии, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержат аминокислотные последовательности мыши или крысы.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержат не принадлежащие человеку аминокислотные последовательности.

В дополнительном варианте осуществления антитело содержит (i) константный домен IgG1 человека или его вариант, или его модифицированное производное, или (ii) константный домен IgG4 человека или его вариант, или его модифицированное производное.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, замену серина в положении 228 (нумерация по EU) или положении 108, как показано в настоящем документе, остатком пролина.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, в котором, по меньшей мере, отсутствует лизин на С-конце.

В дополнительном варианте осуществления антитело или

антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности переменного домена, содержащие каркас, характерный для антител человека.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которые перекрестно блокируют связывание или конкурируют за связывание с антителом, содержащим тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 33, 35, 37, 45, 47, 49, 51, 59, 61, 63, 69, 71, 73, или 75, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 26; или антителом, содержащим тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 39, 41, 43, 53, 55, 57, 65, 67, 69, 77, или 79, и легкую цепь с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 31.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержат не принадлежащие человеку аминокислотные последовательности.

В дополнительном варианте осуществления антитело содержит (i) константный домен IgG1 человека или его вариант, или его модифицированное производное, или (ii) константный домен IgG4 человека или его вариант, или его модифицированное производное.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, замену серина в положении 228 (нумерация по EU) или положении 108, как показано в настоящем документе, остатком пролина.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, в котором, по меньшей мере, отсутствует лизин на С-конце.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности переменного домена, содержащие каркас, характерный для антител человека.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом на факторе свертывания XI (FXI), содержащем аминокислотную последовательность YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) и аминокислотную последовательность HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) при условии, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержит аминокислотные последовательности мыши или крысы. В конкретных вариантах осуществления связывание с эпитопом определяют путем масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержат не принадлежащие человеку аминокислотные последовательности.

В дополнительном варианте осуществления антитело содержит (i) константный домен IgG1 человека или его вариант, или его модифицированное производное, или (ii) константный домен IgG4 человека или его вариант, или его модифицированное производное.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3 или 4 замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, замену серина в положении 228 (нумерация по EU) или положении 108, как показано в настоящем документе, остатком пролина.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, в котором, по меньшей мере,

мере, отсутствует лизин на С-конце.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности переменного домена, содержащие каркас, характерный для антител человека.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом на факторе свертывания XI (FXI), содержащем аминокислотную последовательность YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) и аминокислотную последовательность HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) при условии, что антитело содержит i) константный домен IgG1 человека или его вариант, или его модифицированное производное, или (ii) константный домен IgG4 человека или его вариант, или его модифицированное производное. В конкретных вариантах осуществления связывание с эпитопом определяют путем масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, замену серина в положении 228 (нумерация по EU) или положении 108, как показано в настоящем документе, остатком пролина.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, в котором, по меньшей мере, отсутствует лизин на С-конце.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности переменного домена, содержащие каркас, характерный для антител человека.

Настоящее изобретение дополнительно относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен легкой цепи или переменный домен тяжелой цепи любого из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов.

Настоящее изобретение дополнительно относится к гуманизованному антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом на факторе свертывания XI (FXI), содержащем аминокислотную последовательность YATRQFPSLEHNRNICL (SEQ ID NO:82) и аминокислотную последовательность HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) при условии, что антитело содержит i) константный домен IgG1 человека или его вариант, или его модифицированное производное, или (ii) константный домен IgG4 человека или его вариант, или его модифицированное производное. В конкретных вариантах осуществления связывание с эпитопом определяют путем масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG4 представляет собой вариант, который содержит, по меньшей мере, замену серина в положении 228 (нумерация по EU) или положении 108, как показано в настоящем документе, остатком пролина.

В дополнительном варианте осуществления константный домен IgG1 или IgG4 представляет собой вариант, в котором, по меньшей мере, отсутствует лизин на С-конце.

В дополнительном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности переменного домена, содержащие каркас, характерный для антител человека.

Настоящее изобретение дополнительно относится к выделенной

молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен легкой цепи или переменный домен тяжелой цепи любого из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции, содержащей антитело или антигенсвязывающий фрагмент любого из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения тромбоза или нарушения или заболевания у индивидуума, включающему введение индивидууму эффективного количества любого антитела или антигенсвязывающего фрагмента из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения тромбоза или нарушения или заболевания у индивидуума, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества любого антитела или антигенсвязывающего фрагмента из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению любого антитела из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов для получения лекарственного средства для лечения тромбоза или нарушения или заболевания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к любому антителу из указанных выше антител или антигенсвязывающих фрагментов для лечения тромбоза или нарушения или заболевания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего (i) тяжелую цепь с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит тяжелая цепь, содержащую определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:3 или 4; и (ii) легкую цепь с константным доменом и переменным доменом, где

вариабельный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7, способу, включающему создание клетки-хозяина, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь, и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь; и культивирование клетки-хозяина в условиях и в течение времени, достаточных для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG4.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, или 19.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, легкая цепь содержит легкую цепь каппа человека или легкую цепь лямбда человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой клетку яичника китайского хомяка или клетку 293 эмбриональной почки человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой клетку дрожжей или нитевидного гриба.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента,



содержащего (i) тяжелую цепь с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит тяжелая цепь, содержащую определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:3 или 4; и (ii) легкую цепь с константным доменом и переменным доменом, где переменный домен содержит определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7, способу, включающему создание клетки-хозяина, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь, и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь; и культивирование клетки-хозяина в условиях и в течение времени, достаточных для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG4.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, или 19.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, легкая цепь содержит легкую цепь каппа человека или легкую цепь лямбда человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой клетку яичника китайского хомяка или клетку 293 эмбриональной почки человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой клетку дрожжей или нитевидного гриба.

Способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:3 или 4, или HC-CDR 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:9, и HC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:10; и (ii) переменный домен легкой цепи, содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:7, или LC-CDR 1 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:12, и LC-CDR 3 с аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:13, способу, включающему создание клетки-хозяина, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь, и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь; и культивирование клетки-хозяина в условиях и в течение времени, достаточных для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи изотипа IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи

изотипа IgG4.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения антитело содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, или 19.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, легкая цепь содержит легкую цепь каппа человека или легкую цепь лямбда человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, антитело содержит константный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой клетку яичника китайского хомяка или клетку 293 эмбриональной почки человека.

В дополнительных аспектах или вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой клетку дрожжей или нитевидного гриба.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции, содержащей любое из указанных выше антител и фармацевтически приемлемый носитель. В конкретных вариантах осуществления композиция содержит смесь антител, содержащих тяжелую цепь с С-концевым лизином, и антител, содержащих тяжелую цепь без С-концевого лизина. В конкретных вариантах осуществления композиция содержит антитело, описываемое в настоящем документе, где преобладающая форма антитела содержит тяжелую цепь с С-концевым лизином. В конкретных вариантах осуществления композиция содержит антитело, описываемое в настоящем документе, где преобладающая форма антитела содержит тяжелую цепь без С-концевого лизина. В конкретных вариантах осуществления композиция содержит антитело, описываемое в настоящем документе, где приблизительно 100% антител в композиции содержат тяжелую цепь без С-концевого лизина.

#### Определения

Как применяют в настоящем документе, "антитело" относится как к иммуноглобулину целиком, включая формы, полученные

рекомбинантным путем, так и включает любую форму антитела, которая демонстрирует желаемую биологическую активность. Таким образом, он применяется в самом широком смысле и конкретно включает, в качестве неограничивающих примеров, моноклональные антитела (в том числе полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), гуманизированные, полностью человеческие антитела, бипаратопные антитела и химерные антитела. "Родительские антитела" представляют собой антитела, полученные путем презентации антигена иммунной системе перед модификацией антител для заданного применения, такой как гуманизация антитела для применения в качестве терапевтического антитела для человека.

"Антитело" в одном из вариантов осуществления относится к гликопротеину, содержащему, по меньшей мере, две тяжелых (H) цепи и две легких (L) цепи, взаимосвязанные дисульфидными связями, или к его антигенсвязывающей части. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенной в настоящем документе как  $V_H$ ) и константной области тяжелой цепи. В определенных природных антителах IgG, IgD и IgA константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов, CH1, CH2 и CH3. В определенных природных антителах, каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенной в настоящем документе как  $V_L$ ) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL. Области  $V_H$  и  $V_L$  можно дополнительно разделить на области гипервариабельности, которые называются определяющие комплементарность области (CDR), разделенные более консервативными областями, которые называются каркасные области (FR). Каждая  $V_H$  и  $V_L$  состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелых и легких цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q)

классической системы комплемента.

Как правило, основная структурная единица антитела содержит тетрамер. Каждый тетрамер включает две идентичных пары полипептидных цепей, каждая пара с одной "легкой" (приблизительно 25 кДа) и одной "тяжелой" цепью (приблизительно 50-70 кДа). Амино-концевая часть каждой цепи включает переменную область размером приблизительно от 100 до 110 или больше аминокислот, исходно отвечающих за распознавание антигена. Карбокси-концевая часть тяжелой цепи может определять константную область, исходно отвечающую за эффекторную функцию. Как правило, легкие цепи человека классифицируют как легкие цепи каппа и лямбда. Кроме того, тяжелые цепи человека, как правило, классифицируют как мю, дельта, гамма, альфа, или эpsilon, и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA, и IgE, соответственно. Внутри легких и тяжелых цепей, переменные и константные области соединены областью "J" приблизительно из 12 или более аминокислот, и тяжелая цепь также включает область "D" приблизительно еще из 10 аминокислот. См. в основном, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

Тяжелая цепь антитела может содержать или не содержать концевой лизин (K), или концевые глицин и лизин (GK). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления антитела в настоящем документе, содержащие аминокислотную последовательность константной области тяжелой цепи, показанную в настоящем документе, которая не содержит концевой лизин и заканчивается остатком глицина, дополнительно включают варианты осуществления, в которых отсутствует также концевой остаток глицина. Это происходит, поскольку концевой лизин и иногда глицин и лизин вместе отщепляются во время экспрессии антителам.

Как применяют в настоящем документе, "антигенсвязывающий фрагмент" относится к фрагментам антител, т.е. фрагментам антител, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, с которым связывается полноразмерное антитело, например, фрагментам, которые сохраняют одну или более областей CDR. Примеры связывающих фрагментов антител в качестве

неограничивающих примеров включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv; диатела; молекулы одноцепочечных антител, например, sc-Fv; нанотела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Как применяют в настоящем документе, "фрагмент Fab" состоит из одной легкой цепи и C<sub>H1</sub> и переменных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может формировать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи. "Фрагмент Fab" может быть продуктом расщепления антитела папаином.

Как применяют в настоящем документе, "фрагмент Fab'" содержит одну легкую цепь и часть или фрагмент одной тяжелой цепи, которая содержит домен V<sub>H</sub> и домен C<sub>H1</sub> и также область между доменами C<sub>H1</sub> и C<sub>H2</sub>, таким образом, что может быть образована внутрицепочечная дисульфидная связь между двумя тяжелыми цепями двух фрагментов Fab' для формирования молекулы F(ab')<sub>2</sub>.

Как применяют в настоящем документе, "фрагмент F(ab')<sub>2</sub>" содержит две легкие цепи и две тяжелых цепи, включающие домен V<sub>H</sub> и часть константной области между доменами C<sub>H1</sub> и C<sub>H2</sub>, таким образом, что между двумя тяжелыми цепями образуется внутрицепочечная дисульфидная связь. Фрагмент F(ab')<sub>2</sub>, таким образом, состоит из двух фрагментов Fab', которые удерживаются вместе дисульфидной связью между двумя тяжелыми цепями. "Фрагмент F(ab')<sub>2</sub>" может быть продуктом расщепления антитела пепсином.

Как применяют в настоящем документе, "область Fv" содержит переменные области из тяжелых и легких цепей, но не содержит константные области.

Эти и другие потенциальные конструкции описаны у Chan & Carter (2010) Nat. Rev. Immunol. 10:301. Эти фрагменты антител получают с использованием общепринятых способов, известных специалистам в данной области, и фрагменты отбирают по их способностям тем же образом, что и интактные антитела. Антигенсвязывающие части можно получать способами рекомбинантной ДНК, или путем ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов.

Как применяют в настоящем документе, область "Fc" содержит два фрагмента тяжелой цепи, включающие домены C<sub>H</sub>1 и C<sub>H</sub>2 антитела. Два фрагмента тяжелой цепи удерживаются вместе при помощи двух или более дисульфидных связей и при помощи гидрофобных взаимодействий доменов C<sub>H</sub>3.

Как применяют в настоящем документе, "диатело" относится к малому фрагменту антител с двумя антигенсвязывающими участками, при этом фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (V<sub>H</sub>), соединенный с переменным доменом легкой цепи (V<sub>L</sub>) в одной полипептидной цепи (V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> или V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub>). При помощи линкера, который слишком короткий, для того чтобы позволить спаривание между двумя доменами на одной цепи, домены принудительно спариваются с комплементарными доменами на другой цепи и создают два антигенсвязывающих участка. Диатела описаны более полно, например в EP 404097; WO 93/11161; и Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448. Для обзора сконструированных вариантов антител, в основном, см. Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136.

Как применяют в настоящем документе, «биспецифическое антитело» представляет собой искусственное гибридное антитело с двумя различными парами тяжелая/легкая цепь, и таким образом, с двумя различными участками связывания. Например, биспецифическое антитело может содержать первую пару тяжелая/легкая цепь с одной тяжелой и одной легкой цепью из первого антитела, содержащих по меньшей мере, шесть CDR из антитела αFXI-13654p, αFXI-13716p, или αFXI-13716, или из вариантов осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, вместе со второй парой тяжелая/легкая цепь с одной тяжелой и одной легкой цепью из второго антитела со специфичностью к интересующему антигену, иному чем FXI. Биспецифические антитела можно получать рядом способов, включая слияние гибридом или связывание фрагментов Fab'. См., например, Songsivilai, *et al.*, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315-321, Kostelny, *et al.*, (1992) *J Immunol.* 148:1547- 1553. Кроме того, биспецифические антитела могут быть образованы как

«диатела» (Holliger, et al., (1993) PNAS USA 90:6444-6448) или как «янусины» (Traunecker, et al., (1991) EMBO J. 10:3655-3659 и Traunecker, et al., (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52).

Как применяют в настоящем документе, «выделенные» антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, по меньшей мере, частично свободны от других биологических молекул из клеток или клеточных культур, в которых они получены. Такие биологические молекулы включают нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы, или другой материал, такой как продукты распада клеток и среда для выращивания. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут дополнительно быть, по меньшей мере, частично свободны от компонентов экспрессирующей системы, таких как биологические молекулы из клетки-хозяина или от среды для ее выращивания. Как правило, термин "выделенные" не предназначен для ссылки на полное отсутствие таких биологических молекул или отсутствие воды, буферов или солей или компонентов фармацевтического состава, который включает антитела или фрагменты.

Как применяют в настоящем документе, «моноклональное антитело» относится к популяции по существу гомогенных антител, т.е., молекул антител, включающих популяцию идентичную по аминокислотной последовательности, за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Напротив, препараты обычных (поликлональных) антител, как правило, включают множество различных антител с различными аминокислотными последовательностями в переменных доменах, которые часто специфичны к различным эпитопам. Модификатор «моноклональное» указывает на признак антитела, как полученного по существу из гомогенной популяции антител, и не рассматривается как требование получения антитела каким-то конкретным способом. Например, моноклональные антитела для использования в соответствии с настоящим изобретением можно производить гибридомным способом, впервые описанным Kohler et al. (1975) Nature 256: 495, или можно производить способами рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» можно также выделять из фаговых библиотек антител при помощи способов, описанных в Clackson et



*al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 и Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, например. См. также Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731.

Как применяют в настоящем документе, "химерное антитело" представляет собой антитело с переменным доменом из первого антитела и константным доменом из второго антитела, где (i) первое и второе антитела из различных видов (патент США № 4816567; и Morrison *et al.*, (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855) или (ii) первое и второе антитела из различных изоформ, например, переменный домен из антитела IgG1 и константные домены из антитела IgG4, например,  $\alpha$ FXI-13465p-IgG4 (S228P). В одном из аспектов, переменные домены получены из антитела человека («родительское антитело»), а последовательности константного домена получены из не принадлежащего человеку антитела (например, от мыши, крысы, собаки, обезьяны, гориллы, лошади). В другом аспекте переменные домены получены из не принадлежащего человеку антитела («родительское антитело») (например, от мыши, крысы, собаки, обезьяны, гориллы, лошади), а последовательности константного домена получены из антитела человека. В дополнительном аспекте, переменные домены получены из антитела человека IgG1 («родительское антитело»), а последовательности константного домена получены из антитела человека IgG4.

Как применяют в настоящем документе, «гуманизованное антитело» относится к формам антител, которые содержат последовательности из человеческих и не принадлежащих человеку (например, мышиных, крысиных) антител. В основном, гуманизованное антитело будет содержать все, по меньшей мере, из одного, и, как правило, двух переменных доменов, в которых гиперпеременные петли соответствуют петлям не принадлежащего человеку иммуноглобулина, и все или по существу все каркасные области (FR) являются последовательностями иммуноглобулина человека. Гуманизованное антитело может необязательно содержать, по меньшей мере, часть константной области иммуноглобулина человека (Fc).

Как применяют в настоящем документе, «полностью человеческое антитело» относится к антителу, которое содержит аминокислотные последовательности иммуноглобулина человека или их вариантные последовательности, которые содержат мутации, введенные рекомбинантным путем, для создания полностью человеческого антитела с модифицированной функцией или эффективностью, по сравнению с антителом, в котором отсутствуют указанные мутации. Полностью человеческое антитело не содержит не принадлежащих человеку аминокислотных последовательностей иммуноглобулина, например, константные домены и переменные домены, включая CDR, содержат человеческие последовательности помимо тех, полученных из вышеописанных мутаций. Полностью человеческое антитело может включать аминокислотные последовательности антител или иммуноглобулинов, полученных из библиотеки полностью человеческих антител, при этом разнообразие в библиотеке получают *in silico* (См. например, патент США № 8877688 или 8691730). Полностью человеческое антитело включает такие антитела, произведенные в не принадлежащем человеку организме, например, полностью человеческое антитело может содержать мышинные углеводные цепи, если производится мышью, в мышинной клетке или в гибридоме, которая получена из клетки мыши. Аналогично, "антитело мыши или мышинное антитело" относится к антителу, которое содержит только последовательности иммуноглобулина мыши. Альтернативно, полностью человеческое антитело может содержать крысиные углеводные цепи, если производится крысой, в клетках крысы или в гибридоме, которая получена из клеток крысы. Аналогично, «крысиное антитело» относится к антителу, которое содержит только последовательности иммуноглобулина крысы.

Как применяют в настоящем документе, «не принадлежащие человеку аминокислотные последовательности» в отношении антител или иммуноглобулинов относится к аминокислотной последовательности, которая характерна для аминокислотной последовательности не относящегося к человеку млекопитающего. Термин не включает аминокислотные последовательности антител или иммуноглобулинов, полученных из библиотеки полностью

человеческих антител, при этом разнообразие в библиотеке получают *in silico* (См. например, патент США № 8877688 или 8691730).

Как применяют в настоящем документе, "эффекторные функции" относятся к тем видам биологической активности, которые связаны с Fc-областью антитела, которые варьируют в зависимости от изоформа антитела. Примеры эффекторных функций антител включают: связывание C1q и обусловленную комплементом цитотоксичность (CDC), связывание с Fc-рецептором, антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), фагоцитоз, негативную регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора) и активацию В-клеток.

Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь формируют участок связывания антитела. Таким образом, в основном, интактное антитело имеет два участка связывания. За исключением бифункциональных или биспецифических антител, два участка связывания, как правило, одинаковые.

Как правило, вариабельные домены и тяжелых, и легких цепей содержат три гипервариабельные области, которые также называются определяющие комплементарность области (CDR) и расположены внутри относительно консервативных каркасных областей (FR). CDR, как правило, выровнены каркасными областями, обеспечивая связывание со специфическим эпитопом. Как правило, от N-конца к С-концу, вариабельные домены легких и тяжелых цепей содержат FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Присвоение аминокислот к каждому домену происходит, как правило, в соответствии с определениями из *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5<sup>th</sup> ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, et al., (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917 или Chothia, et al., (1989) *Nature* 342:878-883.

Как применяют в настоящем документе, "гипервариабельная область" относится к аминокислотным остаткам антитела, которые отвечают за связывание с антигеном. Гипервариабельная область содержит аминокислотные остатки из "определяющей

комплементарность области" или "CDR" (т.е. CDRL1, CDRL2 и CDRL3 в переменном домене легкой цепи и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 в переменном домене тяжелой цепи). См. Kabat *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (определение областей CDR антитела по последовательности); см. также Chothia и Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (определение областей CDR антитела по структуре).

Как применяют в настоящем документе, "каркасные" или "FR" остатки относятся к остаткам переменного домена, иным чем остатки гиперпеременной области, определяемым в настоящем документе как остатки CDR.

Как применяют в настоящем документе, «консервативно модифицированные варианты» или "консервативная замена" относится к замене аминокислот другими аминокислотами с аналогичными характеристиками (например, заряд, размер боковой цепи, гидрофобность/гидрофильность, конформация и жесткость остова, и т.д.), таким образом, что замены часто производят без изменения биологической активности белка. Специалисты в данной области знают, что, как правило, единичные замены аминокислот в несущественных областях полипептида по существу не изменяют биологическую активность (см., например, Watson *et al.* (1987) *Molecular Biology of Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)). Кроме того, замены структурно или функционально сходными аминокислотами с меньшей вероятностью нарушают биологическая активность. Примеры консервативных замен представлены в таблице ниже.

Исходный остаток	Консервативная замена	Исходный остаток	Консервативная замена
Ala (A)	Gly; Ser	Leu (L)	Ile; Val
Arg (R)	Lys; His	Lys (K)	Arg; His
Asn (N)	Gln; His	Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Asp (D)	Glu; Asn	Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Cys (C)	Ser; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp; Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr; Phe
His (H)	Asn; Gln	Tyr (Y)	Trp; Phe
Ile (I)	Leu; Val	Val (V)	Ile; Leu

Как применяют в настоящем документе, термин «эпитоп» или «антигенная детерминанта» относится к участку на антигене (например, FXI), с которым специфически связывается иммуноглобулин или антитело. Эпитопы внутри белковых антигенов могут быть образованы из смежных аминокислот (как правило, линейный эпитоп) или не смежных аминокислот, помещенных рядом путем третичного свертывания белка (как правило, конформационный эпитоп). Эпитопы, образованные смежными аминокислотами, как правило, но не всегда, сохраняются при воздействии денатурирующих растворителей, в то время как эпитопы, образованные при третичном свертывании, как правило, исчезают при обработке денатурирующими растворителями. Эпитоп, как правило, включает, по меньшей мере, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Способы для определения того, какие эпитопы связываются с указанным антителом (т.е., картирование эпитопов) хорошо известны в данной области и включают, например, анализы иммуноблоттинга и иммунопреципитации, где перекрывающиеся или смежные пептиды (например, из FXI) тестируют на реактивность с указанным антителом (например, антителом к FXI). Способы определения пространственной конформации эпитопов включают способы в данной области и способы, описываемые в настоящем документе, например, рентгеноструктурную кристаллографию,

двухмерный ядерный магнитный резонанс, и HDX-MS (см., например, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)).

Термин «картирование эпитопов» относится к способу идентификации молекулярных детерминант на антигене, участвующих в распознавании антитело-антиген.

Термин «связывается с тем же эпитопом» по отношению к двум или более антителам означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом из аминокислотных остатков, определенным указанным способом. Способы для определения того, связываются ли антитела с «тем же эпитопом на FxI» вместе с антителами, описываемыми в настоящем документе, включает, например, способы картирования эпитопов, такие как рентгеновский анализ кристаллов комплексов антиген:антитело, который обеспечивает атомное разрешение эпитопа, и масс-спектрометрию водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Другие способы, которые наблюдают за связыванием антитела с фрагментами антигена (например, протеолитическими фрагментами) или с мутированными вариациями антигена, когда отсутствие свсвьяние из-за модификации аминокислотного остатка внутри последовательности антигена часто рассматривают как указание на компонент эпитопа (например, аланин-сканирующий мутагенез, Cunningham & Wells (1985) Science 244:1081). Кроме того, для картирования эпитопов также можно использовать способы компьютерной комбинаторики. Эти способы опираются на способности интересующего антитела аффинно выделять специфические короткие пептиды из комбинаторных пептидных библиотек на основе фагового дисплея.

Антитела, которые «конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью, такой как FxI» относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. Конкурируют ли два антитела друг с другом за связывание с мишенью, т.е., ингибирует ли одно антитело связывание другого антитела с мишенью и в какой степени, можно определять при помощи конкурентных экспериментов. В определенных вариантах осуществления антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует связывание антитела с мишенью, по меньшей мере, на

10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. Уровень ингибирования или конкуренции может быть различным, в зависимости от того, какое антитело является «блокирующим антителом» (т.е., холодным антителом, которое инкубируют первым с мишенью). Конкурентные анализы можно проводить, как описано, например, в Ed Harlow и David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:10,1101/pdb.prot4277 или в главе 11 "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA 1999. Конкурентные антитела связываются с тем же самым эпитопом, перекрывающимся эпитопом или со смежными эпитопами (например, как доказано путем стерического препятствия). Другие анализы конкурентного связывания включают твердофазный прямой и непрямой радиоиммунологический анализ (РИА), твердофазный прямой и непрямой ферментативный иммунологический анализ (EIA), конкурентный сэндвич-анализ (см. Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)); твердофазный прямой биотин-авидиновый EIA (см. Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)); твердофазный прямой анализ с меткой, твердофазный прямой сэндвич-анализ с меткой (см. Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)); твердофазный прямой RIA с меткой с использованием метки I-125 (см. Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)); твердофазный прямой биотин-авидиновый EIA (Cheung et al., Virology 176:546 (1990)); и прямой RIA с меткой (Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990)).

Как применяют в настоящем документе, «специфически связывается» в отношении антигена или молекулы, такой как FXI, относится к предпочтительной ассоциации антитела или другого лиганда, целиком и частично, с FXI, а не с другими молекулами, в частности, с молекулами, находящимися в крови или сыворотке человека. Антитела, как правило, специфически связываются с распознанным антигеном с высокой аффинностью, которая отражена в константе диссоциации ( $K_D$ ) от  $10^{-7}$  до  $10^{-11}$  М или менее. Любая  $K_D$  больше чем приблизительно  $10^{-6}$  М, как правило, рассматривается как указание на неспецифическое связывание. Как применяют в

настоящем документе, антитело, которое «специфически связывается» с антигеном относится к антителу, которое связывается с антигеном и по существу идентичными антигенами с высокой аффинностью, т.е. с  $K_D$   $10^{-7}$  М или меньше, в конкретных вариантах осуществления с  $K_D$   $10^{-8}$  М или меньше, или  $5 \times 10^{-9}$  М или меньше, или между  $10^{-8}$  М и  $10^{-11}$  М или меньше, но не связывается с высокой аффинностью с неродственными антигенами. Кинетику связывания можно определять путем поверхностного плазмонного резонанса, как описано в примере 1 в настоящем документе.

Антиген «по существу идентичный» относится к данному антигену, если он демонстрирует высокую степень идентичности аминокислотных последовательностей с данным антигеном, например, если он демонстрирует, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 97%, или, по меньшей мере, 99% или большую идентичность аминокислотных последовательностей с аминокислотной последовательностью данного антигена. В качестве примера, антитело, которое специфически связывается с человеческим FxI может также перекрестно реагировать с FxI от определенных не принадлежащих к человеку видов приматов (например, яванского макака), но не может перекрестно реагировать с FxI из других видов, или с антигеном, иным чем FxI.

Как применяют в настоящем документе, «выделенная молекула нуклеиновой кислоты» означает геномную ДНК или РНК, мРНК, кДНК, или синтетического происхождения или какую-то их комбинацию, которая не связана с полинуклеотидом или его частью, в котором выделенный полинуклеотид находится в природе, или связана с полинуклеотидом, с которым не связана в природе. Для целей настоящего описания, следует понимать, что «молекула нуклеиновой кислоты, содержащая» конкретную нуклеотидную последовательность не включает интактные хромосомы. Выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, «содержащие» определенные последовательности нуклеиновой кислоты, могут включать, в дополнение к определенным последовательностям, кодирующие последовательности до десяти *ten* иди даже до двадцати и более белков или их частей или



фрагментов, или могут включать функционально связанные регуляторные последовательности, которые контролируют экспрессию кодирующей области упомянутых последовательностей нуклеиновой кислоты, и/или могут включать векторные последовательности.

Как применяют в настоящем документе, «лечить» или «лечение» относится к введению внутренне или наружно терапевтического средства, такого как композиция, содержащее любое из антител или их антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, индивидууму или пациенту с одним или несколькими симптомами заболевания или у которого предполагают наличие заболевания, для которого средство имеет терапевтическую активность или профилактическую активность. Как правило, средство вводят в количестве, эффективном для облегчения одного или нескольких симптомов заболевания у индивидуума или популяции, которых лечат, или за счет вызывания регрессии или ингибирования прогрессирования такого симптома/симптомов на любую клинически измеримую степень. Количество терапевтического средства, которое является эффективным для облегчения любого конкретного симптома заболевания, может варьировать в соответствии с такими факторами, как состояние болезни, возраст, и масса пациента, и свойство лекарственного средства вызывать желаемый ответ у индивидуума. Будет ли облегчаться синдром заболевания можно оценивать при помощи любого клинического измерения, как правило, используемого терапевтами или другими квалифицированными медицинскими работниками для оценки тяжести или статуса прогрессирования этого симптома. Термин дополнительно включает отсрочку развития симптомов, ассоциированных с нарушением, и/или снижение тяжести симптомов такого нарушения. Термины дополнительно включают улучшение существующих неконтролируемых или нежелательных симптомов, профилактику дополнительных симптомов, и улучшение или профилактику первопричин таких симптомов. Таким образом, термины означают, что был достигнут благоприятный результат у человека или животного с нарушением, заболеванием или симптомом, или с потенциалом к развитию такого нарушения, заболевания или симптома.

Как применяют в настоящем документе, «лечение» в применении

к человеку или объекту ветеринарии, относится к терапевтическому лечению, а также диагностическим применениям. «Лечение» в применении к человеку или объекту ветеринарии, включает контакт антител или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению с человеком или животным.

Как применяют в настоящем документе, «терапевтически эффективное количество» относится к количеству конкретного вещества, достаточного для достижения желаемого эффекта у индивидуума, которого лечат. Например, это может быть количество, необходимое для ингибирования активации FXI или количество, необходимое для ингибирования свертывания в течение, по меньшей мере, от 192 до 288 часов, как определено путем анализа АЧТВ. При введении индивидууму, будет в основном, использоваться доза, которая достигает концентраций в ткани-мишени, для которых было показано достижение желаемого эффекта *in vitro*.

Как применяют в настоящем документе, «тромбоз» относится к образованию или наличию сгустка (также называемого «тромб») внутри кровеносного сосуда, препятствуя току крови через систему циркуляции. Тромбоз, как правило, вызван нарушениями в составе крови, качестве сосудистой стенки и/или природе кровотока. Образование сгустка часто вызвано повреждением сосудистой стенки (такой как травма или инфекция) и замедлением или остановкой кровотока после точки повреждения. В некоторых случаях, тромбоз вызывают нарушения свертывания.

Как применяют в настоящем документе, «без нарушения гемостаза» означает, что у индивидуума или пациента наблюдают незначительное кровотечение или отсутствие выявляемого кровотечения после введения индивидууму или пациенту антитела или фрагмента антитела, описываемого в настоящем документе. В случае, когда мишенью является фактор XI, ингибирование превращения фактора XI в фактор XIa или активации фактора IX фактором XIa ингибирует свертывание и связанный с ним тромбоз без кровотечения. Напротив, ингибирование превращения или активности фактора XI ингибирует свертывание, но также вызывает кровотечение или повышает риск кровотечения.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

**Фиг. 1А и Фиг. 1В** показывают каскад свертывания, FXI, МАТ к FXI и четыре новых пероральных антикоагулянта (НПАК). **Фиг. 1А** представляет собой рисунок, показывающий FXI в каскаде свертывания (который состоит из внутреннего и внешнего путей). МАТ, нацеленное на FXI может оказывать функциональную нейтрализацию путем блокирования активации FXI посредством XIIa и/или тромбина, или воздействия FXIa на FIX. Антитела в настоящем документе могут оказывать двойную блокаду на FXIa-опосредованную активацию FIX, и превращение FXI в FXIa, опосредованное, по меньшей мере, FXIIa. Показаны четыре НПАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран), нацеленные или на FXa или на тромбин. **Фиг. 1В** показывает доменную структуру FXI. FXI представляет собой димер, состоящий из идентичных субъединиц по 80 кДа, и каждая субъединица, начиная с N-конца состоит из четырех доменов apple (1, 2, 3, и 4) и каталитического домена (CAT). Антитела, описываемые в настоящем документе, связываются с доменом apple 3.

На **фиг. 2** представлена структура фактора XI и домена apple 3 с пептидами, защищенными от дейтерирования, посредством идентифицированных антител к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611 и  $\alpha$ FXI-18623p. Показан остаток аргинина 184, критический остаток в наружном сайте связывания FIX. Пептиды в домене Apple 3 с отсутствием различий по дейтерированию показаны светло-серым. Пептиды, для которых отсутствуют данные, показаны темно-серым. Каталитический домен не показан.

**Фиг. 3А и 3В** показывают карту интенсивности различий мечения дейтерием аминокислотных остатков FXI, связавшихся с антителами к FXI  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC каппа, соответственно.

**Фиг. 4А, 4В, и 4С** показывают аминокислотную последовательность доменов HC и LC антител семейства  $\alpha$ FXI 18611p и  $\alpha$ FXI 18611. CDR тяжелой цепи и легкой цепи идентифицированы как HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, и LC-CDR3, соответственно.

**Фиг. 5А и 5В** показывают аминокислотную последовательность доменов HC и LC антител семейства  $\alpha$ FXI 18623p. CDR тяжелой цепи и легкой цепи идентифицированы как HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, и LC-CDR3, соответственно.

**На фиг. 6** представлены результаты анализа активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC каппа (А) и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC каппа (В) в плазме человека, выраженные в виде % увеличения от исходного уровня.

**На фиг. 7** представлены результаты анализа активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC каппа (А) и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC каппа (В) в плазме яванского макака, выраженные в виде % увеличения от исходного уровня.

**На фиг. 8** представлены результаты анализа активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC каппа (А) и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC каппа (В) в плазме макака резус, выраженные в виде % увеличения от исходного уровня.

**На фиг. 9** представлено сравнение результатов АЧТВ для  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC каппа в плазме человека, яванского макака и макака резус, выраженные в виде % увеличения от исходного уровня.

**На фиг. 10** представлено сравнение результатов АЧТВ для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC каппа в плазме человека, яванского макака и макака резус, выраженные в виде % увеличения от исходного уровня.

**На фиг. 11** представлены сенсограммы ВІАscore, которые показывают кинетику связывания  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа с FXI человека, яванского макака и макака резус и с другими белками каскада свертывания человека и NHP.

**На фиг. 12** представлены сенсограммы ВІАscore, которые показывают кинетику связывания  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC Каппа с FXI человека, яванского макака и макака

резус и с другими белками каскада свертывания человека и NHP.

На **фиг. 13** представлена схематическая тестовая модель артерио-венозного шунта (АВ) у яванского макака. Анестезированным обезьянам с предварительно установленными катетерами в бедренную артерию и вену вводили носитель или  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа (антитело) в количестве 0,01-1,0 мг/кг путем внутривенного струйного введения (введение тестируемого препарата). АВ-шунт вставляли, как описано в тексте (вставка АВ-шунта). Кровь протекала через АВ-шунт в течение 40 минут. Контакт между кровью и шелковой нитью, подвешенной внутри трубки, вызывал формирование сгустка. Сгустки взвешивали, как описано в тексте. Получали образцы крови для измерения уровней циркулирующего антитела, АЧТВ и РТ (звездочки).

**Figs. 14A-14D** показывают воздействие  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа (антитело) на формирование сгустка в АВ-шунте, АЧТВ и РТ на модели АВ-шунта у яванского макака. **Фиг. 14А**, Масса сгустка, измеренная после двух последовательных АВ-шунтов у одного и того же животного. Животным вводили носитель во время первого шунта (шунт #1), с последующим введением антитела (0,01-1,0 мг/кг в/в), как показано во время второго шунта (шунт #2). Повышающиеся дозы антитела привели к образованию более мелких сгустков. Процент ингибирования массы сгустка (**фиг. 14В**) и процент изменения АЧТВ (**фиг. 14С**) повысились с повышением концентрации антитела в плазме. Напротив, РТ (**фиг. 14D**) оставался относительно неизменным при всех концентрациях антитела.

На **фиг. 15** представлена схема шаблонной модели времени кровотечения у яванского макака. Шаблонное время кровотечения на слизистой щеки (внутренняя губа), подушечке пальца и кончике хвоста определяли у анестезированных яванский макак на исходном уровне (до лечения) и после введения Лечение#1 (носитель) и Лечение#2 (носитель или  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа, 10 мг/кг в/в). Образцы крови для измерения циркулирующих уровней  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа, АЧТВ и РТ собирали, как показано.

**Фиг. 16А-16F** показывают воздействия  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа на шаблонное время кровотечения, измеренное у яванских макаков. Шаблонное время кровотечения измеряли в слизистой щеки (фиг. 16А, 16D), подушечке пальца (фиг. 16В, 16Е) и кончике хвоста (фиг. 16С, 16F). Воздействия лечения ( $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа по сравнению с носителем) на время кровотечения оценивали, сравнивая абсолютное время кровотечения (левые панели) и процент изменения во времени кровотечения (правые панели), с носителем-носителем в виде Лечений #1 и 2 в исследовательской сессии #1, и носитель- $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа в виде Лечений #1 и 2 в исследовательской сессии #2, с использованием одностороннего парного t-критерия Стьюдента.

**Фиг. 17А** показывает профили концентрация-время после в/в введения макакам резус  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа. Представлены профили концентрация-время в плазме для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа у макаков резус. В группе для каждой дозы было по четыре животных. Каждая линия отражает среднее для конкретной группы.

**Фиг. 17В** показывает профили АЧПВ-время у макаков резус. профили АЧПВ-время для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа представлены для группы с каждой дозой. В группе для каждой дозы было по четыре животных. Каждый символ представляет индивидуальный профиль АЧПВ-время животного в каждый момент времени. Каждая линия отражает среднее для конкретной группы.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антителам к фактору свертывания XI, которые связываются с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI). Эти антитела к FXI представляют собой ингибиторы активации FXI фактором XIIa и подходят для ингибирования свертывания крови и связанного с ним тромбоза без нарушения гемостаза (противотромботические показания). Например, антитела к FXI можно использовать для лечения и профилактики венозной тромбоземболии (ВТЭ), профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (SPAF) или лечения и профилактики

определенных тромбозмболических нарушений, связанных с медицинскими устройствами (например, стентами, внутрисосудистыми стентами-трансплантатами, катетерами (сердечными или венозными), вспомогательными желудочковыми системами с непрерывным потоком (CF-LVADS), гемодиализом, аппаратом искусственного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЕСМО), вспомогательными желудочковыми системами (VADS)). Таким образом, антитела к FXI, описываемые в настоящем документе, подходят для терапии для лечения тромбозмболического нарушения или заболевания у пациента или индивидуума, который нуждается в такой терапии.

FXI представляет собой гомодимерную сериновую протеазу, которая имеет доменную структуру, показанную на **Фиг. 1В** и является неотъемлемым компонентом внутреннего пути каскада свертывания. Зимоген FXI может расщепляться фактором XIIa до его активированной формы FXIa. FXIa затем активирует фактор IX и в конечном счете запускает образование тромбина и формирование сгустка. Антитела к FXI, описываемые в настоящем документе, ингибируют превращение FXI в FXIa (См. **Фиг. 1А**).

Молекулы антитела к FXI получали из библиотеки полностью человеческого синтетического IgG1/каппа, расположенной на поверхности сконструированных штаммов дрожжей. Проводили скрининг библиотеки при помощи FXI или FXIa для выявления антител, способных связываться с человеческим FXI с субнаномолярной аффинностью к человеческому FXI и FXI не являющегося человеком примата (NHP) и не связывающихся с человеческим и NHP калликреином плазмы (белок, демонстрирующий 56% аминокислотную идентичность с FXI), или с другими человеческими белками каскада свертывания (FII//IIa, FVII/VIIa, FIX/IXa, FX/Xa и FXII/XIIa). Были идентифицированы два антитела с такими свойствами:  $\alpha$ FXI-18611p и  $\alpha$ FXI-18623p. Эти антитела представляли собой полностью человеческие антитела, содержащие человеческую легкую цепь каппа ( $\kappa$ ) и человеческую тяжелую цепь изотипа IgG1 ( $\gamma$ 1). Антитела селективно связываются с эпитопом зимогена FXI, включающим SEQ ID NO:82 и 83, расположенные в

домене apple 3 FXI. Эти антитела также связываются с FXIa с аффинностью, сравнимой с аффинностью для зимогена FXI.

Антитела из семейства  $\alpha$ FXI-18611p содержат определяющие комплементарность области (CDR) 1, 2, и 3 тяжелой цепи (HC) с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, и SEQ ID NO:3, соответственно, и CDR 1, 2, и 3 легкой цепи (LC) с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, и SEQ ID NO:7, соответственно. Семейство  $\alpha$ FXI-18611p включает антитела, содержащие переменный домен тяжелой цепи (HC), содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:21 или 22, и переменный домен легкой цепи (LC), содержащий аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:25.

Антитела из семейства  $\alpha$ FXI-18611 содержат определяющие комплементарность области (CDR) 1, 2, и 3 тяжелой цепи (HC) с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, и SEQ ID NO:4, соответственно, и CDR 1, 2, и 3 легкой цепи (LC) с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, и SEQ ID NO:7, соответственно. Семейство  $\alpha$ FXI-18611 включает антитела, содержащие переменный домен тяжелой цепи (HC), содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:23 или 24, и переменный домен легкой цепи (LC), содержащий аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:25.

Антитела из семейства  $\alpha$ FXI-18623p содержат CDR 1, 2, и 3 HC с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, и SEQ ID NO:10, соответственно, и CDR 1, 2, и 3 LC с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, и SEQ ID NO:13, соответственно. Семейство  $\alpha$ FXI-13716p включает антитела, содержащие переменный домен тяжелой цепи (HC), содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:28 или 29, и переменный домен легкой цепи (LC), содержащий аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:30. Антитела этого семейства получали из другой линии, чем предыдущие семейства.



Настоящее изобретение дополнительно относится к антителам к FXI, содержащим, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и к способам применения антител для лечения противотромботических показаний, например SPAF.

В конкретных аспектах, антитела к FXI содержат, по меньшей мере, переменный домен HC антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p или его вариант, где переменный домен HC содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В конкретных аспектах, антитела к FXI содержат, по меньшей мере, переменный домен LC антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p или его вариант, где переменный домен LC содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В конкретных аспектах, антитела к FXI содержат, по меньшей мере, переменный домен HC антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p или его вариант, где переменный домен HC содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и переменный домен LC антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p или его вариант, где переменный домен LC содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В конкретных вариантах осуществления антитела в настоящем документе содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции

аминокислот или их сочетания и дополнительно содержат тяжелую цепь (НС), которая относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 человека, и легкую цепь (LC), которая может быть типа каппа или типа лямбда. В других вариантах осуществления антитела в настоящем документе содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и дополнительно могут относиться к классу IgM, IgD, IgA, или IgE. В конкретных вариантах осуществления изотип IgG1, IgG2, IgG3, или IgG4 человека может включать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В конкретных вариантах осуществления антитела могут содержать, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и дополнительно содержат константный домен НС, который относится к изотипу IgG4. Каркас IgG4 обеспечивает антителу незначительную эффекторную функцию или ее отсутствие. В дополнительном аспекте по изобретению, антитела могут содержать, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и дополнительно содержат константный домен НС, который относится к изотипу IgG4, слитый с переменным доменом НС, который относится к изотипу IgG1. В дополнительном аспекте по изобретению, антитела могут содержать, по меньшей мере, переменный домен НС и переменный домен LC из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты, где переменные домены НС и LC независимо содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и

дополнительно содержать константный домен HC, который относится к изотипу IgG4. В дополнительном аспекте по изобретению, антитела могут содержать, по меньшей мере, переменный домен HC и LC из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты, где HC и LC независимо содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и дополнительно содержать константный домен HC, который относится к изотипу IgG4.

Антитела по настоящему изобретению дополнительно включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела (в том числе полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), бипаратопные антитела, полностью человеческие антитела и химерные антитела.

В основном, аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела, такого как IgG1 или IgG4, имеет лизин на C-конце константного домена тяжелой цепи. В некоторых случаях, для улучшения однородности продукта антитела, можно получать антитело без C-концевого лизина. Антитела к FXI по настоящему изобретению включают варианты осуществления, в которых C-концевой лизин присутствует, и варианты осуществления, в которых C-концевой лизин отсутствует. Например, константный домен HC IgG1 может иметь аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 или 19, и константный домен HC IgG4 может иметь аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16 или 17.

В конкретных вариантах осуществления N-концевая аминокислота HC может быть остатком глутамина. В конкретных вариантах осуществления N-концевая аминокислота HC может быть остатком глутаминовой кислоты. В конкретных аспектах, N-концевая аминокислота модифицирована в остаток глутаминовой кислоты.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антигенсвязывающим фрагментам против FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-

18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к Fab-фрагментам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и к их антигенсвязывающим фрагментам, которые содержат Fc-область, и к способам их применения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фрагментам Fab' к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к F(ab')<sub>2</sub> к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к Fv-фрагментам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где

одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фрагментам scFv к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к доменным антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, три CDR HC или три CDR LC из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из CDR HC или LC имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания. В варианте осуществления изобретения, доменное антитело представляет собой однодоменное антитело или нанотело. В варианте осуществления изобретения, доменное антитело представляет собой нанотело, содержащее, по меньшей мере, CDR из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к бивалентным антителам FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к биспецифическим антителам и антигенсвязывающим фрагментам, имеющим специфичность связывания к FXI и другому интересующему антигену, и к способам их применения.

Бипаратопные антитела представляют собой антитела со специфичностью связывания к различным эпитопам на одном и том же антигене. Настоящее изобретение дополнительно относится к

бипаратопным антителам с первой парой тяжелая/легкая цепь из первого антитела, которое содержит, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и второй парой тяжелая/легкая цепь из второго антитела со специфичностью к эпитопу FXI, который отличается от эпитопа, распознаваемого первой парой тяжелая/легкая цепь.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителам к FXI и их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим первую пару тяжелая/легкая цепь из антитела, которое содержит, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p или семейства  $\alpha$ FXI-18611 или их варианты осуществления, где одна или более из CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и вторую пару тяжелая/легкая цепь из антитела, которое содержит, по меньшей мере, шесть CDR из антитела семейства  $\alpha$ FXI-18623p или их варианты осуществления, где одна или более из CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Антитело, которое содержит, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, можно модифицировать некоторым образом, так что оно сохраняет, по меньшей мере, 10% от активности связывания с FXI (по сравнению с родительским антителом, т.е., антителом из соответствующего

семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p), при этом его активность выражена в молях. Предпочтительно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент по изобретению сохраняют, по меньшей мере, 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% или более аффинности связывания к FXI, по сравнению с родительским антителом. Также подразумевается, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент по изобретению может включать консервативные или неконсервативные аминокислотные замены (упоминаемые как «консервативные варианты» или «функционально консервативные варианты» антитела), которые по существу не изменяют его биологическую активность.

Настоящее изобретение дополнительно относится к выделенным антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и к их антигенсвязывающим фрагментам и к способам их применения, а также к их выделенным полипептидным цепям иммуноглобулина и к выделенным полинуклеотидам, кодирующим такие полипептиды, и к выделенным векторам, содержащим такие полинуклеотиды.

Настоящее изобретение дополнительно относится к моноклональным антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и к их антигенсвязывающим фрагментам, а также моноклональным композициям, содержащим множество выделенных моноклональных антител.

Настоящее изобретение дополнительно относится к химерным антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены,

вставки, делеции аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение относится к полностью человеческим антителам к FXI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FXI из семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и к их антигенсвязывающим фрагментам и к способам их применения. В варианте осуществления изобретения, полностью человеческое антитело к FXI или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой продукт, выделенный из трансгенного животного, например, мыши (например, мыши HUMAB, см. например, патенты США №№ 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; 5661016; 5770429; 5789650; 5814318; 5874299 и 5877397; и Harding, et al., (1995) Ann. NY Acad. Sci. 764:536 546; или XENOMOUSE, см. например, Green et al., 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23), которая была генетически модифицирована для получения полного набора генов иммуноглобулина человека; или продукт, выделенный из фага или вируса, который экспрессирует цепи иммуноглобулина из полностью человеческого антитела к FXI или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления разные константные домены могут быть добавлены к областям  $V_L$  и  $V_H$ , полученным из CDR, предложенных в настоящем документе. Например, если конкретное целевое применение антитела (или фрагмента) по настоящему изобретению должно вызывать изменение эффекторных функций, можно использовать константный домен тяжелой цепи, иной чем у человеческого IgG1, или можно использовать гибрид IgG1/IgG4.

Хотя человеческие антитела IgG1 обеспечивают долгое полувыведение и эффекторные функции, такие как активация комплемента и антителозависимая клеточная цитотоксичность, такие свойства могут быть желательны не для всех применений антитела. В таких случаях, например, можно использовать константный домен человеческого IgG4. Настоящее изобретение относится к антителам к FXI и их антигенсвязывающим фрагментам, которые содержат



константный домен IgG4, например, антагонистические человеческие антитела к FXI и фрагменты, и к способам их применения. В одном из вариантов осуществления константный домен IgG4 может отличаться от нативного константного домена человеческого IgG4 (Номер доступа в Swiss-Prot P01861,1) по положению, соответствующему положению 228 в системе EU и положению 241 в системе КАВАТ, где нативный серин в положении 108 (Ser108) константного домена HC замещен пролином (Pro), для того чтобы предотвратить потенциальную внутрицепочечную дисульфидную связь между цистеином в положении 106 (Cys106) и цистеином в положении 109 (Cys109), что соответствует положениям Cys226 и Cys229 в системе EU и положениям Cys239 и Cys242 в системе КАВАТ), что может препятствовать надлежащему образованию внутрицепочечной дисульфидной связи. См. Angal et al. Mol. Immunol. 30:105 (1993); см. также (Schuurman et. al., Mol. Immunol. 38: 1-8, (2001); SEQ ID NO:14 и 41). В других случаях, можно использовать модифицированный константный домен IgG1, который был модифицирован для снижения эффекторной функции, например, изотип IgG1 может включать замены остатками IgG2 в положениях 233-236 и остатками IgG4 в положениях 327, 330 и 331 для большего снижения ADCC и CDC (Armour et al., Eur J Immunol. 29(8):2613-24 (1999); Shields et al., J Biol Chem. 276(9):6591-604(2001)). В другом варианте осуществления HC IgG модифицирована для отсутствия N-гликозилирования остатка аспарагина (Asn) приблизительно в положении 297. Консенсусная последовательность для N-гликозилирования представляет собой Asn-Xaa-Ser/Thr (где Xaa является любой аминокислотой, кроме Pro); в IgG1 консенсусная последовательность для N-гликозилирования представляет собой Asn-Ser-Thr. Модификацию можно производить, замещая кодон для Asn в положении 297 в молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей HC, кодоном для другой аминокислоты, например Gln. Альтернативно, кодон для Ser может быть замещен кодоном для Pro, или кодон для Thr может быть замещен любым кодоном, за исключением кодона для Ser. Такие модифицированные молекулы IgG1 имеют незначительную эффекторную функцию, или она отсутствует. Альтернативно, все три кодона являются модифицированными.

В варианте осуществления изобретения, антитела к FxI, которые содержат, по меньшей мере, шесть CDR из антитела к FxI из семейства  $\alpha$ FxI-18611p, семейства  $\alpha$ FxI-18611 или семейства  $\alpha$ FxI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, имеют полную тетрамерную структуру с двумя легкими цепями и двумя тяжелыми цепями, включающими константные области. Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь образуют участок связывания антитела. Таким образом, как правило, интактное антитело имеет два участка связывания. За исключением биспецифических антителам, два участка связывания, как правило, одинаковые.

В конкретных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к антителам к FxI, показанным в таблице 1

<b>Таблица 1</b>			
Семейс тво	Антитело	Тяжелая цепь (НС) SEQ ID NO:	Легкая цепь (LC) SEQ ID NO:
$\alpha$ FXI- 18611p	$\alpha$ FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105)/LC каппа	33	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105)/LC каппа	35	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG1 HC (Q1) (M105)/LC каппа	45	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG1 HC (E1) (M105)/LC каппа	47	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105) (K-)/LC каппа	57	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105) (K-)/LC каппа	59	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG1 HC (Q1) (M105) (K- ) /LC каппа	69	26
	$\alpha$ FXI-18611p IgG1 HC (E1) (M105) (K- ) /LC каппа	71	26
$\alpha$ FXI- 18611	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105)/LC каппа	37	26
	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC каппа	39	26
	$\alpha$ FXI-18611 IgG1 HC (Q1) (L105)/LC каппа	49	26
	$\alpha$ FXI-18611 IgG1 HC (E1) (L105)/LC каппа	51	26
	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) (K-)/LC каппа	61	26
	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC	63	26

	(S228P) (E1) (L105) (K-)/LC каппа		
	$\alpha$ FXI-18611 IgG1 HC (Q1) (L105) (K-)/LC каппа	73	26
	$\alpha$ FXI-18611 IgG1 HC (E1) (L105) (K-)/LC каппа	75	26
$\alpha$ FXI-18623p	$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC каппа	41	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа	43	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG1 HC (Q1)/LC каппа	53	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG1 HC (E1)/LC каппа	55	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG1 HC (S228P) (Q1) (K-)/LC каппа	65	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) (K-)/LC каппа	67	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG1 HC (Q1) (K-)/LC каппа	77	31
	$\alpha$ FXI-18623p IgG1 HC (E1) (K-)/LC каппа	79	31

Картирование эпитопов путем масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS), как описано в примере 3, показало, что антитела к FXI, содержащие указанные выше CDR HC и LC связываются с конкретным эпитопом на домене apple 3, содержащем SEQ ID NO:82 и SEQ ID NO:83.

Таким образом, антитела, описываемые в настоящем документе, связываются с доменом apple 3 FXI и ингибируют активацию FXI посредством FXIIa, а также ведут себя как аллостерические конкурентные ингибиторы активации FIX путем FXIa. Результаты картирования эпитопов указывают на то, что «область узнавания» семейства  $\alpha$ FXI-18623p на Apple 3 перекрывается с FIX-связывающим экзосайтом в FXIa.

#### **Фармацевтические композиции и введение**

Для приготовления фармацевтических или стерильных композиций антитела к FXI или его связывающего фрагмента,

антитело или его антигенсвязывающие фрагменты смешивают с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. См., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences* и *U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984) и постоянно обновляемую в Интернет Фармакопейную конвенцию США (USP) 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790, USA.

Составы терапевтических и диагностических средств можно получать смешиванием с приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами в форме, например, лиофилизированных порошков, густых суспензий, водных растворов или суспензий (см., например, Hardman, et al. (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY).

В дополнительном варианте осуществления композицию, содержащую антитело или фрагмент антитела, описываемые в настоящем документе, вводят индивидууму в соответствии с Настольным справочником врача 2017 (Thomson Healthcare; 75-е издание (1 ноября 2002 года)).

Способ введения может варьировать. Подходящим путем введения предпочтительно является парентеральный или подкожный. Другие пути введения могут включать пероральный, чрезслизистый, интрадермальный, прямой внутрижелудочковый, внутривенный, интраназальный, ингаляционный, инсуффляционный или внутриартериальный.

В конкретных вариантах осуществления антитело к FXI или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить инвазивным путем, таким как инъекция. В дополнительных вариантах осуществления

изобретения, антитело к FxI или его антигенсвязывающий фрагмент, или их фармацевтическую композицию можно вводить внутривенно, подкожно, внутриартериально, или путем ингализации, при помощи аэрозоля. Введение неинвазивными путями (например, перорально; например, в пилюле, капсуле или таблетке) также входит в объем настоящего изобретения.

Композиции можно вводить при помощи медицинских устройств, известных в данной области. Например, фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить путем инъекции при помощи иглы для подкожных инъекций, например, при помощи заранее заполненного шприца или автоинъектора.

Фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, также можно вводить при помощи безыгольного устройства для подкожных инъекций, такого как устройства, описанные в патентах США №№ 6620135; 6096002; 5399163; 5383851; 5312335; 5064413; 4941880; 4790824 или 4596556.

Фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, также можно вводить путем инфузии. Примеры хорошо известных имплантатов и модулей для введения фармацевтических композиций включают патент США № 4487603, который описывает имплантируемый микроинфузионный насос для дозирования лекарств с контролируемой скоростью; патент США № 4447233, который описывает лекарственный инфузионный насос для доставки лекарств с точной скоростью инфузии; патент США № 4447224, который описывает имплантируемый инфузионный аппарат с переменным потоком для непрерывной доставки лекарственного средства; патент США. №. 4439196, который описывает осмотическую систему доставки лекарственных средств с многокамерными отсеками. Специалистам в данной области хорошо известны множество других таких имплантатов, систем доставки и модулей.

Схема введения зависит от нескольких факторов, в том числе от скорости циркуляции терапевтического антитела в сыворотке или ткани, степени симптомов, иммуногенности терапевтического антитела и доступности клеток-мишеней в биологическом матриксе. Предпочтительно, схема введения доставляет достаточное количество терапевтического антитела для эффективного улучшения

целевого состояния болезни, с одновременной минимизацией нежелательных побочных эффектов. Таким образом, количество доставленного иологического средства частично зависит от конкретного терапевтического антитела и тяжести состояния, нуждающегося в лечении. Доступны рекомендации по выбору подходящих доз терапевтических антител (см., например, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602).

Режимы дозирования корректируют для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, можно вводить одноразовой дозой, можно вводить несколько дробных доз с течением времени или дозу можно пропорционально снижать или увеличивать, на что указывает необходимость терапевтической ситуации. Особенно выгодно составлять парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме, чтобы облегчить введение и однородность дозы. Стандартная лекарственная форма, как применяют в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для индивидуумов, подлежащих лечению; каждая единица содержит предопределенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Описание для стандартных лекарственных форм, описываемых в настоящем документе, продиктовано и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик антитела или связывающего фрагмента антитела и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, присущих области соединения таких активных молекул

для лечения чувствительности у индивидуумов (см., например, Yang, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold, et al. (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu, et al. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji, et al. (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144).

### **Наборы**

Далее предлагаются наборы, содержащие один или более компонентов, которые в качестве неограничивающих примеров включают, антитело к FХI или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, в ассоциации с одним или несколькими дополнительными компонентами, включая в качестве неограничивающих примеров, дополнительное терапевтическое средство, описанное в настоящем документе. Антитело или фрагмент и/или терапевтическое средство можно формулировать в виде чистой композиции или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, в фармацевтической композиции.

В одном из вариантов осуществления набор включает антитело к FХI или его антигенсвязывающий фрагмент или их фармацевтическую композицию в одном контейнере (например, в стерильном стеклянном или пластиковом флаконе) и дополнительное терапевтическое средство в другом контейнере (например, в стерильном стеклянном или пластиковом флаконе).

В другом варианте осуществления набор содержит комбинацию по изобретению, включающую антитело к FХI или его антигенсвязывающий фрагмент или их фармацевтическую композицию в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, составленными вместе, необязательно, в фармацевтическую композицию, в одном общем контейнере.

Если набор включает фармацевтическую композицию для парентерального введения индивидууму, набор может включать устройство для проведения такого введения. Например, набор может включать одну или более подкожных игл или другие устройства для инъекций, как указано выше. Таким образом, настоящее изобретение относится к набору, содержащему устройство для инъекций и антитело к FХI или его антигенсвязывающий фрагмент, например, где устройство для инъекций содержит антитело или фрагмент или



где антитело или фрагмент находятся в отдельном резервуаре.

Набор может включать вкладыш в упаковку, в том числе информацию относительно фармацевтических композиций и лекарственных форм в наборе. В основном, такая информация помогает пациентам и терапевтам использовать приложенные фармацевтические композиции и лекарственные формы эффективно и безопасно. Например, во вкладыше может быть предоставлена следующая информация относительно комбинации по изобретению: фармакокинетика, фармакодинамика, клинические исследования, параметры эффективности, показания и применение, противопоказания, предупреждения, меры предосторожности, побочные реакции, передозировка, надлежащая дозировка и введение, форма выпуска, подходящие условия хранения, ссылки, информация производителя/дистрибьютора и патентная информация.

#### **Способы получения антител и их антигенсвязывающих фрагментов**

Антитела к FxI и их фрагменты, описываемые в настоящем документе, можно также производить рекомбинантным путем. В этом варианте осуществления нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулы антитела, можно вставлять в вектор (плазмидный или вирусный) и трансфицировать или трансформировать клетку-хозяина, в которой их можно экспрессировать и секретировать из клетки-хозяина. Существует несколько способов, известных в данной области, которыми можно производить рекомбинантные антитела.

Клеточные линии млекопитающих, доступные в качестве хозяев для экспрессии антител или фрагментов, описываемых в настоящем документе, хорошо известны в данной области и включают множество иммортализованных клеточных линий, имеющихся в Американской коллекции типовых культур (ATCC). Эти линии включают, в числе прочих, клетки яичника китайского хомяка (CHO), NSO, клетки SP2, клетки HeLa, клетки почки новорожденного хомяка (ВНК), клетки почки обезьяны (COS), клетки печеночноклеточной карциномы человека (например, Hep G2), клетки A549, клетки 3T3, клетки эмбриональной почки человека 293 (HEK-293) и ряд других клеточных линий. Особо предпочтительные клеточные линии выбраны путем определения клеточных линий с высокими уровнями

экспрессии. Другие клеточные линии, которые можно использовать, представляют собой клеточные линии насекомых, такие как клетки Sf9, клетки амфибий, бактериальные клетки, растительные клетки, клетки нитевидных грибов (например, *Trichoderma reesei*), и дрожжевые клетки (например, *Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris*). В конкретных аспектах, клетка-хозяин может быть прокариотической клеткой-хозяином, такой как *E. coli*.

Когда рекомбинантные экспрессирующие векторы, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь или антигенсвязывающую часть или ее фрагмент, легкую цепь и/или ее антигенсвязывающий фрагмент, вводят в клетки-хозяева, антитела производят путем культивирования клеток-хозяев в условиях и в течение периода времени, достаточных для экспрессии антитела в клетках-хозяевах или, более предпочтительно, секретируют антитела в среду для культивирования, в которой выращивают клетки-хозяева. Антитела можно восстанавливать из среды для культивирования и дополнительно очищать или обрабатывать для получения антител по изобретению.

В конкретных аспектах, клетки-хозяева трансфицируют экспрессирующим вектором, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую HC и LC, содержащие, по меньшей мере, CDR HC и LC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В конкретных аспектах, клетки-хозяева трансфицируют первым экспрессирующим вектором, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую HC, содержащую, по меньшей мере, CDR HC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас

вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и вторым экспрессирующим вектором, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую LC, содержащую, по меньшей мере, CDR LC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

В конкретных вариантах осуществления HC и LC экспрессируются в виде слитого белка, в котором N-конец HC и LC слиты с лидерной последовательностью, чтобы облегчить транспорт антитела по секреторному пути. Примеры лидерных последовательностей, которые можно использовать, включают MSVPTQVLGLLLLLWLT DARC (SEQ ID NO:14) или MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO:15).

HC иллюстративных антител в настоящем документе можно кодировать молекулой нуклеиновой кислоты с нуклеотидной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 или 80.

LC иллюстративных антител в настоящем документе можно кодировать молекулой нуклеиновой кислоты с нуклеотидной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:27 или 32.

Настоящее изобретение дополнительно относится к плазмиде или вирусному вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 или 80. Настоящее изобретение дополнительно относится к плазмиде или вирусному вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую HC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют

одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую LC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к плазмиде или вирусному вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую HC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, и плазмиде или вирусному вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую LC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p.

Настоящее изобретение дополнительно относится к клетке-хозяину, содержащей одну или более плазмид или вирусных векторов, содержащих молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую HC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их сочетания, и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую LC из антитела к FXI семейства  $\alpha$ FXI-18611p, семейства  $\alpha$ FXI-18611 или семейства  $\alpha$ FXI-18623p, или их варианты осуществления, где одна или более из шести CDR имеют одну, две или три замены, вставки, делеции аминокислот или их сочетания, и/или где каркас вариабельной области HC и/или LC содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 замен, вставок, делеций аминокислот или их

сочетания. В конкретных вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку-хозяин СНО или НЕК-293.

Антитела можно восстанавливать из среды для культивирования при помощи стандартных способов очистки белков. Дополнительно, экспрессию антител по изобретению (или других их составных групп) из продуцирующих клеточных линий можно повышать при помощи ряда известных способов. Например, система экспрессии генов с глутаминсинтетазой (система GS) является распространенным подходом для повышения экспрессии в определенных условиях.

Как правило, гликопротеины, производимые в конкретной клеточной линии или трансгенном животном, будут иметь паттерн гликозилирования, характерный для гликопротеинов, производимых в клеточной линии или трансгенном животном (См. например, Croset et al., J. Biotechnol. 161: 336-348 (2012)). Таким образом, конкретный паттерн гликозилирования антитела будет зависеть от конкретной клеточной линии или трансгенного животного, использованного для получения антитела. Однако, все антитела, кодируемые молекулами нуклеиновой кислоты, предлагаемыми в настоящем документе, или содержащие аминокислотные последовательности, предлагаемые в настоящем документе, составляют данное изобретение, независимо от паттерна гликозилирования, который могут иметь антитела.

Следующие примеры предназначены для облегчения дальнейшего понимания настоящего изобретения.

#### ОБЩИЕ СПОСОБЫ

Стандартные способы молекулярной биологии описаны Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning, 3rd ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA, Vol. 217*, Academic Press, San Diego, CA). Стандартные способы также описаны у Ausbel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4*, John Wiley и Sons, Inc. New York, NY, где описано клонирование в бактериальных клетках и ДНК-мутация (Том

1), клонирование в клетках млекопитающих и дрожжей (Том 2), гликоконъюгаты и экспрессия белков (Том 3) и биоинформатика (Том 4).

Описаны способы для очистки белков, включающие иммунопреципитацию, хроматографию, электрофорез, центрифугирование и кристаллизацию (Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). Описаны химический анализ, химическая модификация, посттрансляционная модификация, получение слитых белков, гликозилирование белков (см., например, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16,22,17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391). Описаны получение, очистка и фрагментация поликлональных и моноклональных антител (Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, выше). Доступны стандартные способы для характеристики взаимодействий лиганд/рецептор (см., например, Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York).

Можно получать моноклональные, поликлональные и гуманизированные антитела (см., например, Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) *J. Immunol.* 165:6205; He, et al. (1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378; Baca et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) *Nature* 342:877-883; Foote and Winter (1992) *J. Mol.*

Biol. 224:487-499; патент США № 6329511).

Альтернативой гуманизации является использование библиотек антител человека, расположенных на фагах, или библиотек антител человека в трансгенных мышах (Vaughan et al. (1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez et al. (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom и Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas et al. (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399).

Антитела можно конъюгировать, например, малыми лекарственными молекулами, ферментами, липосомами, полиэтиленгликолем (ПЭГ). Антитела подходят для терапевтических, диагностических наборов или других целей, и включают антитела, соединенные, например, с красителями, радиоактивными изотопами, ферментами или металлами, например, коллоидным золотом (см., например, Le Doussal et al. (1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini et al. (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts et al. (2002) *J. Immunol.* 168:883-889).

Известны способы для проточной цитометрии, в том числе активируемая флуоресценцией сортировка клеток (FACS) (см., например, Owens, et al. (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ). Доступны флуоресцентные реагенты, подходящие для модификации нуклеиновых кислот, включая праймеры и зонды для нуклеиновых кислот, полипептиды, и антитела, для применения, например, в качестве диагностических реагентов, (каталог *Molecular Probes* (2003), Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; каталог *Sigma-Aldrich* (2003), St. Louis, MO).

Описаны стандартные способы гистологии иммунной системы (см., например, Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus:*

Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY).

Доступны пакеты программного обеспечения и базы данных для определения, например, антигенных фрагментов, лидерных последовательностей, фолдинга белка, функциональных доменов, участков гликозилирования и для выравнивания последовательностей (см., например, GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, et al. (2000) Bioinformatics 16: 741-742; Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690).

Человеческий зимоген FXI и FIX можно приобретать у Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT; высокомолекулярный (BM) кининоген можно приобретать у Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN; и эллаговую кислоту можно приобретать у Pacific Hemostasis, ThermoFisher, Waltham, MA.

#### **ПРИМЕР 1**

В этом примере измеряли кинетику связывания антител к FXI  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC Каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Каппа и либо зимогена человеческого FXI, либо зимогена FXI не являющегося человеком примата (NHP), при помощи следующих анализов.

#### **Протокол анализа кинетики связывания человеческого FXI/FXIa**

Кинетику связывания и аффинность белок-белкового взаимодействия между антителами к FXI и зимогеном FXI или FXIa человека определяли с использованием ProteOn XPR36 (Bio-Rad), оптического биосенсора на основе SPR (поверхностного плазмонного резонанса) следующим образом.

Сенсорный чип с низкой плотностью GLC отмывали по всем вертикальным и горизонтальным проточным каналам 0,5%



додецилсульфатом натрия, 50 мМ гидроксида натрия, и 100 мМ соляной кислоты в течение 60 секунд со скоростью потока 30 мкл/сек. Поверхность альгинатного чипа для всех шести вертикальных проточных каналов (L1-L6) затем активировали 1×EDC/sNHS со скоростью потока 30 мкл/сек в течение 150 секунд. Затем инъецировали вдоль всех шести вертикальных проточных каналов мышинное поликлональное антитело, нацеленное на Fc человеческого IgG (захватывающее антитело), разведенное до 1,25 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 5,0, в течение 300 секунд со скоростью потока 25 мкл/сек для связывания приблизительно 300 единиц ответа (PE) захватывающего антитела с активированной поверхностью чипа на проточный канал путем аминной связи с эндогенным лизином. Затем, 1М этаноламин HCl инъецировали вдоль всех шести вертикальных проточных каналов для нейтрализации оставшихся реактивных поверхностных аминов. Затем инъецировали антитела к FXI по 25 мкл/мин в течение 60 секунд, каждое в отдельный вертикальный проточный канал, покрытый захватывающим антителом (L2, L3, L4, L5, или L6), в концентрации 5 мкг/мл в 10 мМ ацетат натрия, pH 5,0, для достижения насыщения уровней захвата приблизительно 80 PE; в вертикальный проточный канал L1 инъецировали 10 мМ ацетата натрия, pH 5,0 (только буфер), в качестве референсного контроля.

После захвата антител к FXI, инъецировали буфер для прогона (1× HBS-N, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,005% P20, pH 7,4) вдоль всех горизонтальных проточных каналов (A1-A6) в течение 5 минут и оставляли диссоциировать в течение 20 минут при 25 мкл/мин для удаления каких-либо не связавшихся антител к FXI с поверхности чипа. Для измерения скорости прямой реакции ( $k_a$ ) человеческого FXI или FXa со связанными антителами к FXI, затем инъецировали 6 титров человеческого FXI или FXIa (0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 нМ, разведенного в буфере для прогона) горизонтально во все шесть вертикальных проточных каналов в течение 8 минут; связавшийся зимоген затем оставляли диссоциировать в течение 60 минут в буфере для прогона при 25 мкл/мин для измерения диссоциации ( $k_d$ ). Кинетику связывания и аффинность ( $K_D$ )

определяли при помощи специального программного обеспечения для прибора (Bio-Rad), и они показаны в таблице 2.

**Протокол анализа кинетики связывания зимогена FXI/FXIa у не являющегося человеком примата**

Кинетику связывания и аффинность белок-белкового взаимодействия между антителами к FXI и зимогеном FXI или FXIa у не являющегося человеком примата (NHP: яванский макак и макак резус) определяли с использованием ProteOn XPR36 (Bio-Rad), оптического биосенсора на основе SPR (поверхностного плазмонного резонанса).

Сенсорный чип с низкой плотностью GLC отмывали по всем вертикальным и горизонтальным проточным каналам 0,5% додецилсульфатом натрия, 50 мМ гидроксида натрия, и 100 мМ соляной кислоты в течение 60 секунд со скоростью потока 30 мкл/сек. Поверхность альгинатного чипа для всех шести вертикальных проточных каналов (L1-L6) затем активировали 1×EDC/sNHS со скоростью потока 30 мкл/сек в течение 150 секунд. Затем инъецировали вдоль всех шести вертикальных проточных каналов мышинное поликлональное антитело, нацеленное на Fc человеческого IgG (захватывающее антитело), разведенное до 30 мкг/мл в 10 мМ ацетата натрия, pH 5,0, в течение 150 секунд со скоростью потока 25 мкл/сек для связывания приблизительно 4500 единиц ответа (PE) захватывающего антитела с активированной поверхностью чипа на проточный канал путем аминной связи с эндогенным лизином.

Затем, 1M этаноламин HCl инъецировали вдоль всех шести вертикальных проточных каналов для нейтрализации оставшихся реактивных поверхностных аминов. Затем инъецировали антитела к FXI по 25 мкл/мин в течение 60 секунд, каждое в отдельный вертикальный проточный канал, покрытый захватывающим антителом (L2, L3, L4, L5, или L6), в концентрации 0,415 мкг/мл в буфере для прогона (1×HBS-N, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,005% P20, pH 7,4), для достижения насыщения уровней захвата приблизительно 40 PE; в вертикальный проточный канал L1 инъецировали только буфер для прогона в качестве референсного контроля. После захвата антител

к FXI, инъецировали буфер для прогона (1× HBS-N, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,005% P20, рН 7,4) вдоль всех горизонтальных проточных каналов (A1-A6) в течение 5 минут и оставляли диссоциировать в течение 20 минут при 25 мкл/мин для удаления каких-либо не связавшихся антител к FXI с поверхности чипа. Для измерения скорости прямой реакции ( $k_a$ ) NHP FXI или FXa со связанными антителами к FXI, затем инъецировали 6 титров NHP FXI или FXIa (0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 нМ, разведенного в буфере для прогона) горизонтально во все шесть вертикальных проточных каналов в течение 8 минут; связавшийся зимоген FXI или FXIa затем оставляли диссоциировать в течение 60 минут в буфере для прогона при 25 мкл/мин для измерения диссоциации ( $k_d$ ). Кинетику связывания и аффинность ( $K_D$ ) определяли при помощи специального программного обеспечения для прибора (Bio-Rad). Результаты показаны в таблице 2.

<b>Таблица 2:</b>					
Связывание мАТ $\alpha$ FXI-18623P и $\alpha$ FXI-18611 с FXI/XIa					
Мишень	N	FXI		FXIa	
		Средняя аффинность $K_D \pm SD$ (пМ)		Средняя аффинность $K_D \pm SD$ (пМ)	
		$\alpha$ FXI-18611	$\alpha$ FXI-18623p	$\alpha$ FXI-18611	$\alpha$ FXI-18623P
Человек	3	100±38	22,6±2,2	55,4±12,2	37,4±10,4
Яванский макак	3	180±70	13,0±5,7	89,2±10,4	19,5±0,6
Макак-резус	3	52,9±9,6	72,2±31,7	175±62,6	149±3,8
$\alpha$ FXI-18611=HC (S228P) (E1) (L105) IgG4/LC Каппа $\alpha$ FXI-18611					
$\alpha$ FXI-18623p=HC (S228P) (Q1) IgG4/LC Каппа $\alpha$ FXI-18623p					

**ПРИМЕР 2**

**Воздействие антител к FXI на активацию FXI до FXIa посредством FXIIa в присутствии высокомолекулярного кининогена (ВМ) и эллаговой кислоты**

Для измерения воздействий антител к FXI  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC

Каппа на активацию зимогена FXI, можно использовать связанные ферментативные анализы, которые измеряют FXIa-опосредованный протеолиз трипептидного флуорофора (GPR-AFC), для определения того, ингибируют ли собственно антитела активацию FXI. Для этих экспериментов, антитела к FXI предварительно инкубировали с зимогеном FXI в течение 1 часа. Активацию FXI до FXIa индуцировали добавлением FXIIa в присутствии VM кининогена и эллаговой кислоты. Каталитическую активность FXIa на субстрате трипептидного флуорофора затем измеряли в качестве показателя для активации зимогена. Связанный анализ также проводили в отсутствие VM кининогена в качестве контроля. Антитела к FXI в одиннадцати разбавленных дозах, начиная с концентрации 1 мкМ с серией 3-кратных разведений, предварительно инкубировали с человеческим FXI (Haematologic Technologies, Inc., Каталожный № HСХI-0150, конечная концентрация 30 нМ) и VM кининогеном (Enzyme Research Laboratories, Каталожный № НК, конечная концентрация 280 нМ) в 50 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,1% PEG-8000, pH 7,4 в течение двух часов при 25°C в микропланшете Corning 3575 с несвязывающей поверхностью. Затем инициировали реакцию активации, добавляя реагент Pacific Hemostasis aPTT-XL, содержащий эллаговую кислоту (ThermoFisher Scientific, Каталожный № 100403, стоковая концентрация 100 мкМ, конечная концентрация 2 мкМ) и заново разведенный фактор свертывания XIIa (Enzyme Research Laboratories, Каталожный № HFХIIa, конечная концентрация 50 пМ). Реакцию проводили при 25°C в течение 1 часа, затем гасили добавлением 1 мкМ кукурузного ингибитора трипсина (Haematologic Technologies, Inc., Каталожный № СТИ-01). Заново активированную ферментативную активность FXIa детектировали путем скорости расщепления субстрата Z-GPR-AFC (Sigma, Каталожный № С0980-10MG, конечная концентрация 150 мкМ) путем постоянного наблюдения за флуоресценцией при 400/505 нм в течение 10 минут с использованием ридера для планшетов Tecan Infinite M200. Процент ингибирования для каждой точки данных был пересчитан из данных ОФУ/минуту и проанализирован с использованием уравнения с четырьмя параметрами «log(ингибитор)

по отношению к ответу» при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты показаны в таблице 3.

**Активация FXI до FXIa посредством FXIIa в отсутствие VM кининогена и эллаговой кислоты**

Антитела к FXI в одиннадцати титрованных дозах, начиная с концентрации 1 мкМ с серией 3-кратных разведений, предварительно инкубировали с человеческим FXI (Haematologic Technologies, Inc., Каталожный № HCXI-0150, конечная концентрация 30 нМ) в 50 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,1% PEG-8000, pH 7,4 в течение двух часов при 25°C в микропланшете Corning 3575 с несвязывающей поверхностью. Затем инициировали реакцию активации, добавляя свежеразведенный фактор свертывания XIIa (Enzyme Research Laboratories, Каталожный № HFXIIa, конечная концентрация 15 нМ). Реакцию проводили при 25°C в течение 1 часа, затем гасили добавлением 1 мкМ кукурузного ингибитора трипсина (Haematologic Technologies, Inc., Каталожный № STI-01). Заново активированную ферментативную активность FXIa детектировали путем скорости расщепления субстрата Z-GPR-AFC (Sigma, Каталожный № C0980-10MG, конечная концентрация 150 мкМ) путем постоянного наблюдения за флуоресценцией при 400/505 нм в течение 10 минут с использованием ридера для планшетов Tecan Infinite M200. Процент ингибирования для каждой точки данных был пересчитан из данных ОФУ/минуту и проанализирован с использованием уравнения с четырьмя параметрами «log(ингибитор) по отношению к ответу» при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты показаны в таблице 3.

<b>Таблица 3</b>			
Воздействие $\alpha$ FXI-18623p и $\alpha$ FXI-18611 на активацию FXI посредством FXIIa			
Антитело	N	FXIIa Активация+BM Кининоген Ингибирование (IC <sub>50</sub> , нМ)	FXIIa Активация без BM кининогена Ингибирование (IC <sub>50</sub> , нМ)
$\alpha$ FXI-18611	3	7,6 $\pm$ 3,5	34 $\pm$ 20
$\alpha$ FXI-18623p	3	6,0 $\pm$ 1,1	14 $\pm$ 9,5
$\alpha$ FXI-18611= $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа $\alpha$ FXI-18623p= $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC Каппа IC <sub>50</sub> приведены в виде среднего $\pm$ SD, n=3			

Вместе эти механистические исследования демонстрируют, что эти антитела к FXI функционально нейтрализуют FXI, предотвращая активацию FXI посредством FXIIa и ингибируя каталитическую активность FXIa на нативном субстрате.

#### ПРИМЕР 3

#### **Картирование эпитопов антител к FXI путем масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена**

Области контакта  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа и  $\alpha$ FXI-18623p-IgG4 (S228P) (Q1)/LC Каппа с человеческим FXI определяли с использованием анализа масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). HDX-MS измеряет встраивание дейтерия в амидный остов белка, и на изменения в его встраивании влияет воздействие водородного растворителя. Сравнение уровней обмена дейтерия в образцах только с антигеном и образцах, связавшихся с антителом, проводили для выявления областей антигена, которые могут находиться в контакте с антителом. Человеческий фактор XI имеет аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:81. Димерный фактор XI предварительно инкубировали с антителами перед инкубацией в буфере с дейтерием. Встраивание дейтерия в фактор XI измеряли масс-спектрометрией.

Области человеческого фактора XI, защищенные антителами от дейтерирования, представляли собой Эпитоп-А DIFPNTVF (Остатки 185-192 фактора XI; SEQ ID NO:82) и Эпитоп-В PSTRIKKSALSG (Остатки 247-259 фактора XI; SEQ ID NO:83). **Фиг. 3А и 3В** показывают карту интенсивности различий меченая дейтерием аминокислотных остатков FXI, связавшихся с антителами  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC каппа, соответственно. Эти аминокислотные последовательности расположены в домене Apple 3 фактора XI (фиг. 2). Не наблюдали значимых изменений в дейтерировании в Apple 1, 2, 4 или каталитическом доменах, что указывает на то, что они не участвуют в связывании с  $\alpha$ FXI-18623. Таким образом, эпитоп, который распознается  $\alpha$ FXI-18623p-IgG4 (S228P)/каппа содержит Эпитоп А и Эпитоп В.

#### ПРИМЕР 4

FIX представляет собой эндогенный белковый субстрат для FXIa, активной протеазы зимогена FXI. FXIa активирует FIX до FIXa, вновь запуская каскад свертывания. Ингибирование FXIa-опосредованной активации FIX является одним из потенциальных механизмов действия (МОА) для МАТ к FXI. Для детального исследования этого МОА были разработаны ферментативные анализы с FXIa с использованием полноразмерного зимогена FIX.

#### **Активность протеазы FXIa на субстрате из малого трипептида**

Антитела к FXI предварительно инкубировали с человеческим FXIa (Sekisui Diagnostics, Exton, PA, Каталожный № 4011A, конечная концентрация 100 пМ) в 50 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,1% PEG-8000, pH 7,4 в течение 2 часов при 25°C в микропланшете Corning 3575 с несвязывающей поверхностью. Ферментативную активность FXIa определяли, измеряя скорость расщепления субстрата Z-GPR-AFC субстрат (Sigma, Каталожный № C0980-10MG, конечная концентрация 100 мкМ) путем постоянного наблюдения за флуоресценцией при 400/505 нм в течение 10 минут с использованием ридера для планшетов Tecan Infinite M200. Конечные концентрации одиннадцати титрационных доз антитела начинались от 1 мкМ с серией трехкратных разведений. Процент

ингибирования для каждой точки данных был пересчитан из данных ОФУ/минуту и проанализирован с использованием уравнения с четырьмя параметрами «log(ингибитор) по отношению к ответу» при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты показаны в таблице 4.

#### **Активация FIX до FIXa посредством FXIa**

FIX представляет собой эндогенный белковый субстрат для FXIa, активной протеазы зимогена FXI. FXIa активирует FIX до FIXa, вновь запуская каскад свертывания. Ингибирование FXIa-опосредованной активации FIX является одним из потенциальных механизмов действия (МОА) для мАТ к FXI. Для детального исследования этого МОА были разработаны ферментативные анализы с FXIa с использованием полноразмерного зимогена FIX.

Антитела к FXI в одиннадцати титрованных дозах, начиная с концентрации 1 мкМ с серией 3-кратных разведений, предварительно инкубировали с человеческим FXIa (Sekisui Diagnostics, Каталожный № 4011A, конечная концентрация 100 пМ) в 50 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,1% PEG-8000, pH 7,4 в течение 2 часов при 25°C в микропланшете Corning 3575 с несвязывающей поверхностью. Реакцию активации затем инициировали добавлением FIX (Haematologic Technologies, Inc., Каталожный № HCIX-0040-C, конечная концентрация 300 нМ) и проводили при 25°C в течение 1 часа, затем реакцию гасили добавлением 100 нМ антитела к FXI, нацеленного на каталитический участок на легкой цепи FXI (антитело к FXI 076D-M007-H04, описанное в WO2013167669). Свежеактивированную ферментативную активность FIXa детектировали по скорости расщепления субстрата циклогексил-GGR-AFC (CPC Scientific, Каталожный № 839493, конечная концентрация 300 мкМ) путем постоянного наблюдения за флуоресценцией при 400/505 нм в течение 10 минут с использованием ридера для планшетов Tecan Infinite M200. Процент ингибирования для каждой точки данных был пересчитан из данных ОФУ/минуту и проанализирован с использованием уравнения с четырьмя параметрами «log(ингибитор) по отношению к ответу» при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты показаны в таблице 4.



Таблица 4			
<b>Воздействие <math>\alpha</math>FXI-18623p и <math>\alpha</math>FXI-18611 на каталитическую активность FXIa</b>			
Антитело	N	FXIa IC <sub>50</sub> нМ (трипептидный субстрат)	FXIa IC <sub>50</sub> нМ (нативный, полноразмерный субстрат)
$\alpha$ FXI-18611	3	>1000	1,0 $\pm$ 0,3
$\alpha$ FXI-18623p	3	>1000	0,4 $\pm$ 0,2
$\alpha$ FXI-18611= $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа $\alpha$ FXI-18623p= $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC Каппа IC <sub>50</sub> приведены в виде среднего $\pm$ SD, n=3			

Как показано в таблице 4, антитела не ингибируют каталитическую активность FXIa в ферментативном анализе с использованием синтетического трипептидного флуорофорного субстрата, но оба антитела были мощными ингибиторами анализа с использованием нативного полноразмерного субстрата. Эти данные соответствуют поведению антител как аллостерических конкурентных ингибиторов активации FIX посредством FXIa, а также результатам картирования эпитопов из Примера 3, предполагая, что область узнавания антител на Apple 3 перекрывается с FIX-связывающим экзосайтом на FXIa.

#### ПРИМЕР 5

##### **Аутоактивация FXI до FXIa на декстрансульфате**

Антитела к FXI по настоящему изобретению в одиннадцати титрованных дозах, начиная с концентрации 1 мкМ с серией 3-кратных разведений, предварительно инкубировали с человеческим FXI (Haematologic Technologies, Inc., Каталожный № HСХI-0150, конечная концентрация 30 нМ) в 50 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,1% PEG-8000, pH 7,4 в течение 2 часов при 25°C в микропланшете Corning 3575 с несвязывающей поверхностью. Реакцию аутоактивации затем инициировали добавлением декстрансульфата (ACROS, Каталожный № 433240250, приблизительная молекулярная

масса 800 кДа, конечная концентрация 1 нМ). Реакцию проводили при 25°C в течение 1 часа, и свежее активированную ферментативную активность FXIa детектировали по скорости расщепления субстрата Z-GPR-AFC (Sigma, Каталожный № C0980-10MG, конечная концентрация 150 мкМ) путем постоянного наблюдения за флуоресценцией при 400/505 нм в течение 10 минут с использованием ридера для планшетов Tecan Infinite M200. Процент ингибирования для каждой точки данных был пересчитан из данных ОФУ/минуту и проанализирован с использованием уравнения с четырьмя параметрами «log(ингибитор) по отношению к ответу» при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты показаны в таблице 5.

<b>Таблица 5</b>		
<b>Влияние <math>\alpha</math>FXI-18623p и <math>\alpha</math>FXI-18611 на аутоактивацию FXI</b>		
Антитело	N	Аутоактивация FXI IC <sub>50</sub> нМ
$\alpha$ FXI-18611	2	3, 3±0, 4
$\alpha$ FXI-18623p	2	5, 5±4, 0
$\alpha$ FXI-18611= $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа $\alpha$ FXI-18623p= $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC Каппа IC <sub>50</sub> приведены в виде среднего ±SD, n=3		

#### ПРИМЕР 6

Способность антител к FXI блокировать свертывание *in vitro* оценивали при помощи анализа активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) представляет собой тест на свертывание, который измеряет активность внутреннего и общего путей свертывания.

#### **Анализ активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)**

Тест проводят в плазме с цитратом натрия. Человеческую плазму получали, собирая кровь у здоровых доноров обоего пола в пробирки с цитратом натрия (Sarstedt coagulation 9NC/10 мл). Кровь центрифугируют при 1500×g и собирают плазму. АЧТВ проверяют

у каждого отдельного донора и отбирают тех, у кого АЧТВ находится в пределах нормального диапазона (28-40 секунд), делают аликвоты и хранят при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Плазму от других видов получали коммерческим путем (Innovative Research, Novi, MI). Тестируемые образцы получают, добавляя ингибиторы или носитель в плазму. Эти образцы с добавками инкубируют (60 минут, RT), затем ставят в анализатор свертывания (STA-R Evolution, Stago Diagnostica, Parsippany, NJ). В основном, анализатор проводит следующие этапы: активирует FXII добавлением эллаговой кислоты (Pacific Hemostasis, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA), а затем измеряет время образования сгустка после повторной кальцификации образца. Ингибирование FXI будет вызывать удлинение времени свертывания АЧТВ. Результаты показаны в таблице 6. Данные представлены в виде процента увеличения времени по сравнению со временем свертывания контрольного носителя, и показана концентрация, которая вызывает 100% (2x) или 50% (1,5x) увеличение времени свертывания. Результаты АЧТВ показаны на **фиг. 6, 7, 8, 9 и 10**.

<b>Таблица 6</b>						
Антитело	Человек		Яванский макак		Макак резус	
	2x (нМ)	1,5 (нМ)	2x (нМ)	1,5 (нМ)	2x (нМ)	1,5 (нМ)
$\alpha\text{FXI-18623p}$	24	19	21	15	22	15
$\alpha\text{FXI-18611}$	37	23	218	42	79	22
$\alpha\text{FXI-18611}=\alpha\text{FXI-18611}$ IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа						
$\alpha\text{FXI-18623p}=\alpha\text{FXI-18623p}$ IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC Каппа						

**ПРИМЕР 7**

Анализ поверхностного плазмонного резонанса для оценки нецелевого связывания моноклональных антител к FXI с белками каскада свертывания человека и NHP

Использовали анализ поверхностного плазмонного резонанса (Biacore T200) для определения потенциальных нецелевых взаимодействий МАТ к фактору FXI,  $\alpha\text{FXI-18611}$  IgG4 HC (S228P) (E1)

(L105)/LC Каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Каппа с другими белками каскада свертывания человека и NHP (Таблица 7). МАТ к FXI захватывали на сенсорный чип CM5, иммобилизованный при помощи набора для захвата против человеческого IgG (Fc) (GE Healthcare) приблизительно в количестве 500 ОЕ для минимизации потенциального фона от совместно очищенных Ig в белках, полученных из плазмы. Антитело для отрицательного контроля, моноклональное антитело (mAb) к респираторно-синцитиальному вирусу (RSV), применяли в качестве референса и для того чтобы снизить фоновое связывание белков, полученных из плазмы. Кинетику связывания измеряли с использованием аналитической концентрации FXI 5 нМ; все остальные белки каскада свертывания использовали в аналитической концентрации 500 нМ. Инъекции одиночных концентраций проводили (n=2) при 30 мкл/мин, 25°C, HBS-EP+, pH 7,4.

**Рекомбинантные и полученные из плазмы белки каскада  
свертывания человека и NHP.**

<b>Партия №/Каталожный №</b>	<b>Продавец</b>	<b>Общепотребительное название</b>	<b>Источник</b>
00AJF	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	Калликреин плазмы макака резус	Рекомбинантный белок с His-меткой на С-конце. Референсная последовательность NCBI: EHH26351
65AJE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	Калликреин плазмы яванского макака	Рекомбинантный белок с His-меткой на С-конце. Референсная последовательность NCBI: XP_005556538.1
97AJY/HPK 1302	Enzyme Research Laboratories	Прекалликреин плазмы человека	Выделен из плазмы человека
98AJY/HPKa 1303	Enzyme Research Laboratories	Калликреин плазмы человека	Выделен из плазмы человека
42ANG/HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	Человеческий фактор II ( $\alpha$ -тромбин)	Выделен из плазмы человека
50ANK/HCVI I-0030	Haematologic Technologies Inc.	Человеческий фактор VII	Выделен из плазмы человека
51AH/HCVII A-0031	Haematologic Technologies Inc.	Человеческий фактор VIIa/Протеаза	Выделен из плазмы человека
38ANG/HCIX -0040	Haematologic Technologies Inc.	Человеческий фактор IX	Выделен из плазмы человека
14AJZ/HFIX	Enzyme	Человеческий	Выделен из плазмы

a 1080	Research Laboratories	фактор IXa/Протеаза	человека
15AJZ/HFX1010	Enzyme Research Laboratories	Человеческий фактор X	Выделен из плазмы человека
18AJZ/HFXa1011	Enzyme Research Laboratories	Человеческий фактор Xa/Протеаза	Выделен из плазмы человека
19AJZ/HFXI I 1212	Enzyme Research Laboratories	Человеческий фактор XII	Выделен из плазмы человека
20AJZ/HFXI I 1212a	Enzyme Research Laboratories	Человеческий фактор XIIa/Протеаза	Выделен из плазмы человека
23AIR/HCXI-0150-C	Haematologic Technologies Inc.	Человеческий FXI	Выделен из плазмы человека
41AHG/HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	Человеческий фактор II (протромбин)	Выделен из плазмы человека
82AJK/2460-SE	R&D	Человеческий FXI с His-меткой	Рекомбинантный белок с His-меткой на C-конце. Клеточная линия миеломы мыши, полученная из NSO. NCBI референс P03951.
23AFE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	МАТ IgG4 к RSV	SEQ ID NO:84 (LC) и SEQ ID NO:85 (HC)

Кинетику связывания МАТ к фактору FXI,  $\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC Каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC Каппа с FXI человека, яванского макака и макака резус и с другими белками каскада свертывания человека и NHP измеряли, как

описано выше, и она показана на **Фиг.11** и **Фиг. 12**). Использовали программное обеспечение для оценки Biacore T200 для подгонки данных к модели связывания 1:1 для определения константы ассоциации,  $k_a$  ( $M^{-1} \text{сек}^{-1}$ , where «M» означает моль и «s» означает секунду) и константы диссоциации,  $k_d$  ( $s^{-1}$ ). Эти константы скорости применяли для расчета равновесной константы диссоциации,  $KD$  (M).

$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC Каппа и  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Каппа, захваченные на чипе, не показали перекрестного реагирования против не-FXI белков каскада свертывания (**фиг.11** и **Фиг. 12**). Эти моноклональные антитела показали ожидаемые уровни сильного связывания с белками FXI человека, яванского макака (и макака резус).

#### ПРИМЕР 8

Модель тромбоза с бедренным артериовенозным (AB) шунтом у яванского макака

Противотромботическая эффективность антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа была охарактеризована *in vivo* на модели бедренного артериовенозного (AB) шунта у яванского макака, разработанной в исследовательских лабораториях Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA и Palo Alto, CA USA.

**Дизайн исследования:** Эти исследования использовали повторяющийся дизайн, где каждое животное получало 2 шунта в течение двух последовательных тестовых периодов (см. **Фиг. 13**, Схема исследования). Обезьянам вводили носитель, не содержащий антитело (20 mM ацетат натрия, 9% сахароза, pH 5,5), или антитело  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа (интервал доз от 0,01 до 1,0 мг/кг), во время первого и второго тестовых периодов, соответственно. Различия между массой ступки, измеренной во время первой (носитель) и второй (антитело) тестовой сессий, определяло противотромботическую эффективность. То есть, большее снижение массы ступки во время воздействия антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа по сравнению с носителем указывало бы на больший противотромботический эффект. Использование вышеописанного повторяющегося парного дизайна

позволяет оценить противотромботическую эффективность у животного до и после лечения.

*Детали способа размещения АВ шунта:* Для выполнения этой модели анестезированным яванским макакам были установлены артериальные и венозные катетеры. Эти катетеры позволяли вставлять и удалять АВ-шунт. АВ-шунты состояли из трубки TYGON с куском шелковой нити, проходящей насквозь и подвешенной в отверстии трубки. Для размещения АВ-шунта и артериальный, и венозный катетеры закрывали для остановки кровотока. Затем АВ-шунт размещали между двумя катетерами. Время размещения и удаления катетера указано на **фиг. 13**. После установки шунта катетеры открывали, и кровь текла через систему шунта, контактируя с шелковой нитью. Действие крови, контактирующей с нитью, способствует формированию сгустка. АВ-шунт оставляли на месте в течение 40 минут. Для удаления АВ-шунта и артериальный, и венозный катетеры закрывали для остановки кровотока через АВ-шунт. Затем шунт удаляли и разрезали, чтобы достать шелковую нить и тромб. Тромб взвешивали. Данные представлены как масса сгустка нетто, которую определяли как общую массу сгустка минус масса шелковой нити.

Измеряли биомаркеры свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (РТ), а также уровни циркуляции в плазме антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа в образцах крови, собранных на всем протяжении эксперимента, как показано на **фиг. 13**. АЧТВ и РТ измеряли в размороженной (ранее замороженной до  $-80^{\circ}\text{C}$ ) плазме с цитратом, собранной у яванских макаков, с использованием анализатора свертывания Sta Compact Max (Stago Diagnostic, Inc). Анализатор Stago измеряет время образования сгустка при помощи электромагнитной механической системы детекции сгустка. Для анализа АЧТВ 50 мкл плазмы смешивали с 50 мкл смеси с эллаговой кислотой (aPTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics каталожный № 10-0402) при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 3 минут. К смеси добавляли 50 мкл 0,025М хлорида кальция (Sta-CaCl<sub>2</sub> 0,025M, Stago Diagnostic, Inc., кат. номер 00367), и измеряли время



образования сгустка. Для анализа РТ 50 мкл плазмы инкубировали при 37°C в течение 4 минут. Начало формирования сгустка было инициировано добавлением 100 мкл реагента с тромбопластином (Neoplastine Cl Plus 10, Stago Diagnostic, Inc., кат. номер 00667). Плазму измеряли следующим образом. Стандартный иммунологический анализ hIgG4 на основе электрохемилюминисценции применяли для количественной оценки антитела в плазме яванских макак. Анализ проводили с биотинилированным козьим антителом к huIgG(H+L) от Bethyl (кат. номер A80-319B) в качестве реагента захвата, и мышинным антителом к человеческому IgG (Fc-специфичным) с меткой sulfoTAG от Southern Biotech (кат. номер 9190-01) в качестве реагента для детекции. Этот анализ был качественным, и нижний предел количественного анализа определяли как 40 нг/мл с минимально необходимым разведением 100.

**ФИГ. 14А-14D** обобщают воздействия введения антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа на формирование тромба (**Fig 14А, Fig, 14В**), АЧТВ (**фиг. 14С**) и РТ (**фиг. 14D**). **Таблица 8** обобщает воздействие антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа на массу сгустка на модели АВ-шунта у яванских макак. **Таблица 9** обобщает воздействие антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа на АЧТВ и РТ на модели АВ-шунта у яванских макак.

Таблица 8

Воздействие антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC  
каппа на массу сгустка на модели АВ-шунта у яванского макака

Доза антитела (мг/кг)	Шунт #1 (Носитель)	Шунт#2 (Антитело)	% ингибирования массы сгустка	Концентрация антитела (мкг/мл)
1	772,0	1,0	100%	29,13
0,1	957,0	1,0	100%	2,42
0,01	974,0	1007,0	-3%	0,17
0,03	927,0	935,0	-1%	0,54
0,04	909,0	887,0	2%	0,79
0,05	607,0	472,0	22%	0,91
0,05	710,0	147,0	79%	1,03
0,05	688	66	90%	0,83

Таблица 9

Воздействие антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC  
(S228P) (E1)/LC каппа на АЧТВ и РТ на модели АВ-шунта  
у яванского макака

Доза антитела (мг/кг)	% изменения АЧТВ	% изменения РТ	Концентрация антитела (мкг/мл)
1	143%	1%	29,13
0,1	93%	1%	2,42
0,01	4%	3%	0,17
0,03	10%	1%	0,54
0,04	5%	-2%	0,79
0,05	17%	2%	0,91
0,05	21%	0%	1,03
0,05	42%	3%	0,83

Как показано на **Фиг. 14А, 14В** и в таблице **8**, антитело  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа показало зависимое от дозы и

концентрации в плазме снижение массы сгустка с полной эффективностью (90-100% уменьшения сгустка), наблюдаемое при концентрации в плазме [антитело] больше чем 1 мкг/мл (приблизительно 10 нМ). Как показано на **Фиг. 14С** и в **Таблице 9**, антитело показало зависимое от дозы и концентрации в плазме увеличение АЧТВ. С концентрацией в плазме 2,4 мкг/мл (~17 нМ) антитело  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа показало 93% увеличение АЧТВ, в то время как 29 мкг/мл (~200 нМ) антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа (в наиболее высокой исследованной дозе) привело к 143% увеличению АЧТВ. В отличие от АЧТВ, как показано на **Фиг. 14D** и в **Таблице 9**, PT изменилось менее чем на 10% среди оцениваемых концентраций антитела, в соответствии с избирательным воздействием ингибирования FXI на внутренний путь свертывания.

#### ПРИМЕР 9

##### *Модель шаблонного времени кровотечения у яванского макака*

Склонность вызывать кровотечения МАТ к FXI  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа, была охарактеризована *in vivo* на модели шаблонного времени кровотечения у яванского макака, разаработанной в исследовательских лабораториях Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA и Palo Alto, CA USA. Эта модель была ранее использована для демонстрации значимых увеличений шаблонного времени кровотечения в нескольких анатомических участках с тройной антитромбоцитарной терапией (Cai et al., Eur. J. Pharmacol. 758:107-114 (2015)).

Для использования этой модели шаблонное время кровотечения определяли с использованием пружинных ланцетов на слизистой щеки (внутренняя часть губы), подушечке пальца и кончике хвоста в различные моменты времени для индуцирования кровотечения.

*Исследование времени кровотечения:* Исследование времени кровотечения проводили на анестезированных яванских макаках следующим образом.

Каждую теститруемую область (слизистую щеки, подушечку пальца или кончик хвоста) исследовали для выявления подходящих мест разреза для индуцирования кровотечения.

Для индуцирования кровотечения, пружинный ланцет помещали плотно напротив выбранного исследуемого участка и активировали для получения равномерного линейного разреза. Спецификации ланцета определяли размеры разреза.

Крови из участка разреза позволяли течь свободно и наблюдали 30 непрерывных секунд после того, как кровотечение останавливалось. Это определяет время кровотечения (ВТ). Записывали ВТ для каждого участка. Во время определения ВТ, участок разреза на конце хвоста поливали теплым стерильным раствором Рингера с лактатом, а участок подушечки пальца был погружен в теплый стерильный раствор Рингера с лактатом. Использование раствора Рингера с лактатом улучшает способность видеть поток крови из этих участков.

*Дизайн исследования:* Каждое исследование включало три 30-минутных теста на шаблонное время кровотечения (ВТ) в трех исследуемых областях (см. **фиг. 15**, схема исследования). Первое ВТ определяло исходное кровотечение. Второе ВТ происходило через 70 минут после 3-минутного в/в вливания (4,17 мл/кг) носителя, не содержащего соединения (20 мМ ацетат натрия, 9% сахара, рН 5,5) (Лечение #1). Третье ВТ происходило через 70 минут после 3-минутного в/в вливания (4,17 мл/кг) носителя, не содержащего соединения, или  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа (10 мг/кг) (Лечение #2). За кровотечением наблюдали и записывали время кровотечения, как описано выше. Время, когда кровотечение останавливалось, отмечали для каждого участка. Периодически собирали образцы крови для определения циркулирующих уровней в плазме антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа, АЧТВ и РТ.

У каждого исследуемого животного было две сессии исследований. В сессии исследования #1, носитель с последующим носителем составляли Лечение #1 и Лечение #2, соответственно. В сессии исследования #2, носитель с последующими 10 мг/кг в/в  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа составляли Лечение #1 и Лечение #2, соответственно.

Период времени в 70 минут между окончанием вливания

тестируемого препарата и началом оценки времени кровотока отражает время в модели АВ-шунта для определения массы тромба (размещение шунта через 30 минут после лечения+40 минут кровотока через шунт). Исследуемую дозу 10 мг/кг в/в  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа определяли для достижения 10x прогнозируемой  $S_{max}$  человека для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа на основании модельных исследований ФК/ФД у приматов, описанных ранее.

Измеряли биомаркеры свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (РТ), а также уровни циркуляции в плазме антитела  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC Каппа в образцах крови, собранных на всем протяжении эксперимента, как показано на **фиг. 15**. АЧТВ и РТ измеряли в размороженной (ранее замороженной до  $-80^{\circ}\text{C}$ ) плазме с цитратом, собранной у животных, с использованием анализатора свертывания Sta Compact Max (Stago Diagnostic, Inc). Анализатор Stago измеряет время образования сгустка при помощи электромагнитной механической системы детекции сгустка. Для анализа АЧТВ 50 мкл плазмы смешивали с 50 мкл смеси с эллаговой кислотой (aPTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics каталожный № 10-0402) в кювете, которую затем инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 3 минут. К смеси добавляли 50 мкл 0,025M хлорида кальция (Sta-CaCl<sub>2</sub> 0,025M, Stago Diagnostic, Inc., кат. номер 00367) для инициации свертывания, и измеряли время образования сгустка. Для анализа РТ 50 мкл плазмы в кювете инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 4 минут; начало свертывания инициировали добавлением 100 мкл реагента с тромбопластином (Triniclot RT Excel, TCoag, Inc., кат. номер T1106).

Стандарный иммунологический анализ hIgG4 на основе электрохемилюминисценции применяли для количественной оценки  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа в плазме макак резус. Анализ проводили с биотинилированным козьим антителом к huIgG(H+L) от Bethyl (кат. номер A80-319B) в качестве реагента захвата, и мышинным антителом к человеческому IgG (Fc-специфичным) с меткой sulfoTAG от Southern Biotech (кат. номер

9190-01) в качестве реагента для детекции. Этот анализ был качественным, и нижний предел количественного анализа определяли как 41 нг/мл с минимально необходимым разведением 100.

**Фиг. 16А-16F** обобщают воздействия введения носителя и 10 мг/кг в/в  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа у шести яванских макак на шаблонное время кровотечения на слизистой щеки (фиг. 16А, 16D), подушечке пальца (фиг. 16В, 16Е) и конце хвоста (фиг. 16С, 16F). Воздействия на время кровотечения оценивали, сравнивая абсолютное время кровотечения (левые панели) и процент изменения во времени кровотечения (правые панели), с носителем-носителем в виде Лечений #1 и 2 в исследовательской сессии #1, и носитель- $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа в виде Лечений #1 и 2 в исследовательской сессии #2. Сравнения абсолютного времени кровотечения для носителя по сравнению с  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа, а также процента изменения во времени кровотечения для носителя-носителя по сравнению с носителем- $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа не выявило статистически значимых изменений времени кровотечения в любом из исследуемых участков с введением  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа в этой тестовой дозе.

Концентрация в плазме для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа, достигнутая при тестовой в/в дозе 10 мг/кг в исследовании времени кровотечения у яванских макак, составила  $290,7 \pm 17,2$  (среднее  $\pm$  SEM) мкг/мл ( $\sim 1938,2$  нМ). Величины плазменного АЧТВ составили  $31,0 \pm 0,5$  секунд в начале исследования по сравнению с  $71,3 \pm 1,6$  секунд после в/в 10 мг/кг  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа (2,3-кратное увеличение). Величины плазменного РТ составили  $12,7 \pm 0,1$  секунд в начале исследования по сравнению с  $12,6 \pm 0,1$  секунд после в/в 10 мг/кг  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC Каппа (нет заметного увеличения).

#### ПРИМЕР 10

Оценка фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД)  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC каппа после множественных внутривенных введений у макак резус.

Свойства ФК-ФД для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа были охарактеризованы *in vivo* у макаки резус. Задача состояла в оценке ФК свойств и установлении ФК/ФД после двух недельных доз.

*Дизайн исследования.* Макакам резус (по четыре животных на каждую группу дозы) вводили (в/в) носитель без соединения (10 мМ ацетат натрия, pH 5,5, 7% Сахароза, 0,02% PS-80) или  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа с пятью уровнями дозы 0,1, 0,3, 1, 3 и 6 мг/кг. Длительность исследования составила 22 суток, и 1,5 мл крови собирали для определения уровней лекарственного средства и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Биомаркер свертывания (АЧТВ) и уровни циркуляции в плазме  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC измеряли в образцах крови, собранных на всем протяжении эксперимента, как показано в таблице 10.

Таблица 10	
<b>Расписание сбора образцов</b>	
Тип сбора	Время
ФК	Сутки -3; Сутки 0: до дозы (- 1 час) и 30 минут, 3 часа, 6 часов, 24 часа (Сутки 1), 48 часов (Сутки 2), 96 часов (Сутки 4)
	Сутки 7: до дозы и 1 час, 6 часов, 24 часа (Сутки 8), 48 часов (Сутки 9), 96 часов (Сутки 11), 168 часов (Сутки 14), 264 часа (Сутки 18) и 528 часов (Сутки 22) после второй дозы
ФД (оценка АЧТВ)	Сутки -3; Сутки 0: до дозы (- 1 час) и 30 минут, 3 часа, 6 часов, 24 часа (Сутки 1), 48 часов (Сутки 2), 96 часов (Сутки 4)
	Сутки 7: до дозы и 1 час, 6 часов, 24 часа (Сутки 8), 48 часов (Сутки 9), 96 часов (Сутки 11), 168 часов (Сутки 14), 264 часа (Сутки 18) и 528 часов (Сутки 22) после второй дозы

АЧТВ измеряли в размороженной (ранее замороженной до  $-80^{\circ}\text{C}$ ) плазме с цитратом, собранной у животных, с использованием анализатора свертывания Sta-R Evolution (Stago Diagnostic, Inc).

Анализатор свертывания измеряет время образования сгустка при помощи электромагнитной механической системы детекции сгустка. Для анализа АЧТВ анализатор смешивает 50 мкл плазмы с 50 мкл эллаговой кислоты (АЧТВ-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics каталожный № 10-0402) в кювете, которую затем инкубируют при 37°C в течение 3 минут. Затем к смеси добавляли 50 мкл 0,025М хлорида кальция (Sta-CaCl<sub>2</sub> 0,025М, Stago Diagnostic, Inc., кат. номер 00367) для инициации свертывания, и измеряли время формирования сгустка.

Стандартный иммунологический анализ hIgG4 на основе электрохемилюминисценции применяли для количественной оценки  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC каппа в плазме макак резус. Анализ проводили с биотинилированным козьим антителом к huIgG(H+L) от Bethyl (кат. номер A80-319B) в качестве реагента захвата, и мышинным антителом к huIgG (Fc-специфичным) с меткой sulfoTAG от Southern Biotech (кат. номер 9190-01) в качестве реагента для детекции. Этот анализ был качественным, и нижний предел количественного анализа определяли как 41 нг/мл с минимально необходимым разведением 100.

Данные концентрация в плазме-время для отдельных животных для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC каппа анализировали с использованием некомпартментных (NCA) способов (Gabrielsson и Weiner, 2000). Все ФК параметры определяли или рассчитывали при помощи Phoenix 32 WinNonlin 6.3 (версия 6.3.0.395, Certara L.P. St. Louis, MO, 2012) Некомпартментный анализ использовал Model 201 (IV). Все данные концентрации и ФК параметры округляли до трех значащих цифр. Образцы со значениями концентрации ниже нижнего лимита определения (< LLOQ) были исключены из анализа ФК и расчета средних данных. Для построения графиков, значения < LLOQ устанавливали как 1/2 от минимальной зарегистрированной концентрации для графиков концентрация-время для отдельного животного.

Модель сигмоидального ответа  $E_{max}$  (ФК/ФД) применяли для характеристики связи между воздействием и АЧТВ с использованием GraphPad Prism версии 7.00 (GraphPad Software Inc). В модели



величина  $E_{\max}$  соответствует максимальному увеличению АЧТВ, достигнутому от исходного уровня, и значение  $EC_{50}$  соответствует полумаксимальной эффективной концентрации. Вариабельность описана как 95% доверительный интервал (ДИ) для величины  $EC_{50}$ , предоставленной программным обеспечением.

*Результаты.* Индивидуальные профили концентрация-время для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа показаны на **фиг. 17А**. Нелинейность наблюдали для всех ФК параметров. Средние значения клиренса снизились приблизительно от 8 мл/кг·сутки для наиболее низкой исследованной дозы (0,1 мг/кг) до приблизительно 4 мл/кг·сутки для наиболее высокой исследованной дозы (6 мг/кг). АЧТВ профили концентрация-время показаны на **фиг. 17В**. Наблюдала дозозависимое повышение АЧТВ. Связь между концентрациями  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа в плазме и АЧТВ наилучшим образом описывалась сигмоидной моделью  $E_{\max}$ , адекватно описавшей эту связь. Рассчитанное значение  $EC_{50}$  для  $\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC каппа составило приблизительно 3,6 мкг/мл.

Таблица последовательностей		
SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
1	CDR1 тяжелой цепи $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	YSISSGYFWG
2	CDR2 тяжелой цепи $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	SILHSGVTYYNPSLKS
3	CDR3 тяжелой цепи $\alpha$ FXI-18611p	ARDRTTVSMIEYFQH
4	CDR3 тяжелой цепи $\alpha$ FXI-18611	ARDRTTVSLIEYFQH
5	CDR1 легкой цепи $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	QASQDISNYLN
6	CDR2 легкой цепи $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	DASNLET
7	CDR3 легкой цепи $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	QQFHLLPIT
8	CDR1 тяжелой цепи $\alpha$ FXI-18623p	GSIYSGAYYWS
9	CDR2 тяжелой цепи $\alpha$ FXI-	SIHYSGLTYYNPSLKS

	18623p		
10	CDR3 цепи 18623p	тяжелой $\alpha$ FXI-	ARDVDDSSGDEHYGMDV
11	CDR1 цепи 18623p	легкой $\alpha$ FXI-	RASQGIDSWLA
12	CDR2 цепи 18623p	легкой $\alpha$ FXI-	AASSLQS
13	CDR3 цепи 18623p	легкой $\alpha$ FXI-	QQYHIVPIT
14	Лидерная последовательно сть А легкой цепи		MSVPTQVLGLLLLLWLT DARC
15	Лидерная последовательно сть В тяжелой цепи		MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
16	Константный домен тяжелой цепи IgG4 человека: (S228P) S В положении 108 замещена Р		ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
17	Константный домен тяжелой цепи IgG4		ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP

	человека: (S228P) S в положении 108 замещена P; С-концевая К отсутствует	<i>CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG</i>
18	Константный домен тяжелой цепи IgG1 человека	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK</i>
19	Константный домен тяжелой цепи IgG1 человека С-концевая К отсутствует	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG</i>
20	Константный домен LC каппа человека	<i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
21	Вариабельная область HC $\alpha$ FXI-18611p; (Q1) (M105)	<i><u>QVQLQESGPGLVKPS</u>ETLSLTCAVSGYSISSGYFWG WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>ARDRTTVSMIEY</u> <u>FQHWGQGT</u>LVTVSS</i>

22	Вариабельная область HC $\alpha$ FXI-18611p; (E1) (M105)	<u>EVQLQESGPGLVKPS</u> ETLSLTCAVSGYSISSGYFWG WIRQPPGKGLEWIG <u>SILHSGVTYYNPSL</u> KSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>ARDR</u> TTVSMIEY <u>FQHWGQGT</u> LVTVSS
23	Вариабельная область HC $\alpha$ FXI-18611; (Q1) (L105)	<u>QVQLQESGPGLVKPS</u> ETLSLTCAVSGYSISSGYFWG WIRQPPGKGLEWIG <u>SILHSGVTYYNPSL</u> KSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>AR</u> <u>DR</u> TTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSS
24	Вариабельная область HC $\alpha$ FXI-18611; (E1) (L105)	<u>EVQLQESGPGLVKPS</u> ETLSLTCAVSGYSISSGYFWG WIRQPPGKGLEWIG <u>SILHSGVTYYNPSL</u> KSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>AR</u> <u>DR</u> TTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSS
25	Вариабельная область LC $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>QASQDISNYLN</u> WY QQKPGKAPKLLIY <u>DASNLET</u> GVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDIAATYYC <u>QQFHL</u> LPIITFGGGTKVEIK
26	LC каппа $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>QASQDISNYLN</u> WY QQKPGKAPKLLIY <u>DASNLET</u> GVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDIAATYYC <u>QQFHL</u> LPIITFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	ДНК, кодирующая LC каппа $\alpha$ FXI-18611p и $\alpha$ FXI-18611	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGC GCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAA GCCTCCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC TACGACGCCTCCAACCTGGAGACCGGCGTGCCTAGC AGATTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACAGACTTCACC TTCACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACATTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTTTCACCTGCTGCCTATC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGG ACCGTCGCCGCCCTAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCT AGCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGTCTGCTCAACAACCTTACCCAGGGAGGCC

		AAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACAGAACAGGACAGC AAGGATTCCACATACAGCCTGAGCTCCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGGCGAATGCTGA
28	Вариабельная область HC $\alpha$ FXI-18623p; (Q1)	<u>QVQLQESG</u> PGLVKPSQTL <sup>S</sup> LTCTVSGGSIYSGAYYW <u>SWIRQHPGK</u> GLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE <u>HYGMDVWG</u> QGTTVTVSS
29	Вариабельная область HC $\alpha$ FXI-18623p; (E1)	<u>EVQLQESG</u> PGLVKPSQTL <sup>S</sup> LTCTVSGGSIYSGAYYW <u>SWIRQHPGK</u> GLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE <u>HYGMDVWG</u> QGTTVTVSS
30	Вариабельная область LC $\alpha$ FXI-18623p	DIQMTQSPSSVSASVGD <sup>R</sup> VTITCRASQGIDSWLAWY QQKPGKAPKLLIYA <u>AASSLQ</u> SGVPSRFSGSGSGTDFT LTIS <sup>S</sup> LQPEDFATYYC <u>QQYHIVPIT</u> FGGGTKVEIK
31	LC каппа $\alpha$ FXI- 18623p	DIQMTQSPSSVSASVGD <sup>R</sup> VTITCRASQGIDSWLAWY QQKPGKAPKLLIYA <u>AASSLQ</u> SGVPSRFSGSGSGTDFT LTIS <sup>S</sup> LQPEDFATYYC <u>QQYHIVPIT</u> FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
32	ДНК, кодирующая LC каппа $\alpha$ FXI- 18623p	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCGTGAGC GCCAGCGTGGGCGATAGGGTGACCATCACCTGCAGA GCCTCCCAGGGCATCGACAGCTGGCTGGCCTGGTAC CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCTAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCTAGC AGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTACA CTGACCATCAGCAGCCTGCAACCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTATCACATCGTGCCCATC ACCTTCGGCGGCGGAACCAAGGTGGAGATTAAGAGG ACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTATCTTTCCCCC AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCAGAGAGGCC

		<p>AAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCC  GGAAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGATTCC  AAGGATAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACA  CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC  GCCTGTGAGGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCT  GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGA</p>
33	<p>HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (S228P)  (Q1) (M105)</p>	<p><u>QVQLQESG</u>PLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIG<u>SILHSGVTYYNPSL</u>KSRVTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>CARDR</u>TTVSMIEY  <u>FQHWG</u>QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV<del>DK</del>PSNTKV  DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHN  AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM  TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE  ALHNHYTQKSLSLSLGK</p>
34	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611p  (S228P) (Q1)  (M105); xxx=  CAG или САА (Q)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG  AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG  AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA  TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG  ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT  AACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG  GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC  AGCGTGACCGCCCGGATAACCGCTGTGTACTACTGC  GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC  TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG  TCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCT  CTGGCCCCCTGCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACC  GCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC  GAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAGCGGCGCCCTG  ACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGCTGCAG  TCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC</p>

		<p>GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACC  TGCAACGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTC  GACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGT  CCCCCTTGTCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGGACCT  AGCGTGTTCTGTTTCTCCCAAGCCCAAGGATACC  CTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTCACCTGCGTG  GTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTCCAG  TTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAAC  GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCC  ACCTACAGGGTGGTGGAGCGTCTGACCGTGCTGCAC  CAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAG  GTCTCCAACAAGGGCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAG  ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCC  CAGGTGTACACCCTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATG  ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAG  GGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG  AGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTACAAGACCACC  CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTG  TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAA  GAGGGCAACGTGTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG  GCCCTGCATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCC  CTGTCCCTGGGCAAGTGA</p>
35	<p>HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (S228P)  (E1) (M105)</p>	<p><u>EVQLQESG</u>PLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>ARDRTTVSMIEY</u>  <u>FQHWGQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV  DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN  AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM  TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHE  ALHNHYTQKSLSLGLGK</p>



36	<p>ДНК, кодирующая          HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-          18611p (S228P);          (E1) (M105)          xxx=GAA или GAG          (E)</p>	<pre>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT AACCCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC AGCGTGACCGCCGCGGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG TCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCT CTGGCCCCCTGCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACC GCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAGCGGCGCCCTG ACAAGCGGCGTCCATACATTTCCCGCCGTGCTGCAG TCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATAACC TGCAACGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTC GACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCCTTGT CCCCCTTGTCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGGACCT AGCGTGTTTCCTGTTTCCTCCCAAGCCCAAGGATAACC CTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTCACCTGCGTG GTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTCCAG TTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCC ACCTACAGGGTGGTGAGCGTCCCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAG GTCTCCAACAAGGGCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCC CAGGTGTACACCCTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAG GGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAA</pre>
----	---	---

		GAGGGCAACGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAG GCCCTGCATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCC CTGTCCCTGGGCAAGTGA
37	HC IgG4 $\alpha$ FXI- 18611 (S228P) (Q1) (L105)	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG</u> WIRQPPGKGLEWIG <u>SILHSGVTYYNPSLKS</u> RVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>CARDRTTVSLIEY</u> <u>FQHWGQ</u> GLTLVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK
38	ДНК, кодирующая HC IgG4 $\alpha$ FXI- 18611 (S228P); (Q1) (L105) xxx= CAG или CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCCTGGAGTGG ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC AACCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC TTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC AGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCT CTGGCCCCCTTGCAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACA GCCGCCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCCC GAGCCCGTCACAGTCTCCTGGAACCTCCGGCGCTCTG ACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAA AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCACC GTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACA TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGC

		<p>CCCCCTTGTCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGACCC  TCCGTGTTCTCTTTCTCCCAAGCCTAAGGACACC  CTGATGATCTCCAGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTG  GTCGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAG  TTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC  GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGC  ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC  CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAA  GTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAG  ACCATTAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCT  CAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCAGGAGGAGATG  ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAG  GGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAATGGGAG  AGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACC  CCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTG  TACAGCAGGCTGACCGTGGATAAAGAGCAGGTGGCAG  GAAGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAG  GCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCC  CTGTCCCTGGGCAAGTGA</p>
39	<p>HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611 (S228P)  (E1) (L105)</p>	<p><b>EVQLQESG</b>PLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVSLIEY  <b>FQHWGQ</b>GLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQ  SSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNV<del>DK</del>PSNTKV  DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHN  AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM  TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE  ALHNHYTQKSLSLSLGK</p>
40	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611 (S228P)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG  AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC  TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC</p>

	(Q1) (L105) xxx=GAA или GAG (E)	TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC AACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC TTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC AGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCT CTGGCCCCCTTGCAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACA GCCGCCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCCC GAGCCCGTCCAGTCTCCTGGAACCTCCGGCGCTCTG ACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAA AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCACC GTGCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACA TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGC CCCCCTTGTCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGACCC TCCGTGTTCTCTTTCCCTCCCAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCCAGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTG GTCGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAG TTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAG ACCATTAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCT CAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCAGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAG GGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAATGGGAG AGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAACAAGACCACC CCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAG GAAGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAG GCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCC CTGTCCCTGGGCAAGTGA
--	---------------------------------------	--

41	HC-IgG4 $\alpha$ FXI- 18623p (S228P (Q1))	QVQLQESGPGLVKPSQTL <del>S</del> LTCTVSGGSIYSGAYYW SWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE HYGMDVWGQGT <del>T</del> TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS <del>G</del> VHTFPA VLQSSGLYSLSSV <del>T</del> VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV <del>V</del> VDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTI <del>S</del> KAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY K <del>T</del> TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL <del>S</del> LGK
42	ДНК, кодирующая pHC-IgG4 $\alpha$ FXI- 18623 (S228P (Q1)) xxx= CAG или CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG TCCGGCGGAAGCATCTATTCGGCGCCTACTACTGG TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTATTAT TCGGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA GTGACAGTGAGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCC GTCTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAGC GAAAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAATAGC GGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATTTCCCGCC GTCCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCTCC GTGGTGACCGTGCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAAT ACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACGGC CCCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCGAATTTCTG GGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCTCCCAAGCCC AAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTG

		<p>ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCC  GAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAA  GTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG  TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACA  GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTAC  AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCC  ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAAGGCCAGCCC  AGGGAGCCCCAAGTGTATACCCTCCCCCTAGCCAG  GAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT  CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCTGTG  GAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAACAT  AAGACCACACCCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCC  TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCC  AGGTGGCAGGAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTC  ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAGAAG  TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGCAAGTGA</p>
43	<p>HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (S228P (  (E1)</p>	<p><b>E</b>VQLQESGPGPLVKPSQTL<del>S</del>LTCTVSGGSIYSGAYYW  SWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTIS  VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE  HYGMDVWGQGT<del>T</del>TVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS  ESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<del>G</del>VHTFPA  VLQSSGLYSLSSV<del>T</del>VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN  TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ  EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSL<del>S</del>LGK</p>
44	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18623p  (S228P (E1)  xxx=GAA или GAG  (E)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG  AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG  TCCGGCGGAAGCATCTATTCCGGCGCCTACTACTGG  TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGCAAGGGCCTGGAA  TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT  TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC</p>

		<p>GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG  AGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT  TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG  CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA  GTGACAGTGAGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCC  GTCTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAGC  GAAAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC  TACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAATAGC  GGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATTTCCCGCC  GTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCTCC  GTGGTGACCGTGCCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAG  ACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAAT  ACCAAGGTGGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGC  CCCCCTTGCCCTCCTTGTCTGCCCCGAATTTCTG  GGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCC  AAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTG  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCC  GAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAA  GTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG  TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACA  GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTAC  AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCC  ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAAGGCCAGCCC  AGGGAGCCCCAAGTGTATACCCTCCCCCTAGCCAG  GAGGAAATGACC AAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT  CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCTGTG  GAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAAC TAT  AAGACCACACCCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCC  TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCC  AGGTGGCAGGAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTC  ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAGAAG  TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGCAAGTGA</p>
45	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (Q1)  (M105)</p>	<p><u>QVQLQESG</u>PLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIG<u>SILHSGV</u>TYYNPSLKS<u>RV</u>TISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTV<u>SMIEY</u></p>

		<p><u>FQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT</u>  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQ  SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
46	<p>ДНК, кодирующая  НС IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (Q1)  (M105) xxx= CAG  или САА (Q)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG  AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG  AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA  TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG  ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT  AACCCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG  GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC  AGCGTGACCGCCGCGGATAACCGCTGTGTACTACTGC  GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC  TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG  TCCTCCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCA  CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA  GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCTGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAG</p>



		<p>TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT  AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTTCCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA</p>
47	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (E1)  (M105)</p>	<p><b><u>EVQLQESG</u></b>PGLVKPSETLSLTCAVSG<b><u>YSISSGYFWG</u></b>  WIRQPPGKGLEWIG<u>SILHSGVTYYNPSL</u>KSRTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD<u>RRTVSMIEY</u>  <u>FQHWGQ</u>GLTVTVSSAST<b><u>KGPSVFPLAPSSKSTSGGT</u></b>  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<b><u>GVHTFPAVLQ</u></b>  SSGLYSLSSVTV<b><u>PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV</u></b>  DKKVEPKSCDKTHTCP<b><u>PCPAPELLGGPSVFLFPPKP</u></b>  KDTLMISRTPEVTCVVVDV<b><u>SHEDPEVKFNWYVDGVE</u></b>  VHNAKTK<b><u>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY</u></b>  KCKVSNKALP<b><u>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR</u></b>  DELTKNQVSLTCLVKGF<b><u>YPSDIAVEWESNGQPENNY</u></b>  K<b><u>TTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV</u></b>FSCSV  MHEALHNHYT<b><u>QKSLSLSPGK</u></b></p>
48	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (Q1)  (M105) xxx=GAA  или GAG (E)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGT<b><u>G</u></b>  AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGT<b><u>G</u></b>  AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA  TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCTGGAATGG  ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT  AACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGT<b><u>G</u></b>  GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC  AGCGTGACCGCCCGCGATA<b><u>CCGCTGTGTACTACTGC</u></b>  GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC</p>

		<p>TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG  TCCTCCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCA  CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA  GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG  TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT  AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA</p>
49	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (Q1) (L105)</p>	<p><u>QVQLQESG</u>PGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVS<u>LIEY</u>  <u>FQHWG</u>QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV</p>

		<p><i>DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP</i>  <i>KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE</i>  <i>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY</i>  <i>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR</i>  <i>DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY</i>  <i>KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV</i>  <i>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i></p>
50	<p>ДНК, кодирующая          HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-          18611          (Q1) (L105) xxx=          CAG или CAA (Q)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG          AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC          TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC          TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG          ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC          AACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG          GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC          AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC          GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC          TTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC          AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCA          CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA          GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCT          GAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCGGAGCCCTG          ACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA          TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA          GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT          TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG          GACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC          CATACTGCCACCTTGTCCCCTCCTGAGCTGCTG          GGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCA          AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTC          ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA          GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA          GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG          TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA          GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT          AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA</p>

		<p>ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTTCCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA</p>
51	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (E1) (L105)</p>	<p><u>EVQLQESG</u>PGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIGS<u>SILHSGVTYYNPSL</u>KSRVTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVSLIEY  <u>FOHWGQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
52	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (E1) (L105)  xxx=GAA или GAG  (E)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG  AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC  TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC  TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG  ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC  AACCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG  GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC  AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC  GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC  TTCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC  AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCA  CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGCGGAACA</p>

		<p>GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG  TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT  AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACC AAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCAGGAAAGTGA</p>
53	HC IgG1 $\alpha$ FXI- 18623p (1Q)	<p><u>QVQLQESG</u>PGLVKPSQTL<sup>S</sup>LTCTVSGGSIYSGAYYW  <u>SWIRQHPGK</u>GLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTIS  VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE  <u>HYGMDVWGQ</u>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS  GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<sup>G</sup>VHTFPA  VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG</p>

		<p>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
54	<p>ДНК, кодирующая  НС IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (1Q)  xxx= CAG или  CAA (Q)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG  AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG  TCCGGCGGAAGCATCTATTCGGCGCCTACTACTGG  TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA  TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT  TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC  GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG  AGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTATTAT  TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG  CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA  GTGACAGTGAGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGC  GTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGC  GGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGAT  TACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCC  GGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCT  GTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCC  GTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAG  ACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAAC  ACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT  GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCT  GAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCT  CCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACC  CCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC  GAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGAT  GGAGTGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGA  GAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCC  GTCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGC  AAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTG  CCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAG  GGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCC  CCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAAGGTCAGC</p>

		<p>CTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGAT  ATTGCCGTGCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAA  AACAAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCC  GATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTG  GACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCC  TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTAT  ACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA</p>
55	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (1E)</p>	<p><u>EVQLQESG</u>PLVKPSQTL<del>SL</del>TCTVSGGSIYSGAYYW  <u>SWIRQHPGK</u>GLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTIS  VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE  <u>HYGMDVWG</u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS  GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<del>GVHT</del>FPA  VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDK<del>KVE</del>PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  KEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLP  PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
56	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (1E)  xxx=GAA или GAG  (E)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG  AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG  TCCGGCGGAAGCATCTATTCGGCGCCTACTACTGG  TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA  TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT  TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC  GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG  AGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT  TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG  CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA  GTGACAGTGAGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGC  GTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGC  GGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGAT  TACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGA<del>ACT</del>CC  GGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCT</p>

		<p>GTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCC  GTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAG  ACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAAC  ACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT  GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCT  GAGCTGCTGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCT  CCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACC  CCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCAC  GAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGAT  GGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGA  GAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCC  GTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGC  AAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTG  CCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAG  GGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCC  CCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGC  CTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGAT  ATTGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAA  AACCAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCC  GATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTG  GACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCC  TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTAT  ACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA</p>
57	<p>HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (S228P)  (Q1) (M105) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><u>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG</u>  WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVSMIEY  <u>FQHWGQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV  DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN  AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM  TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE</p>



		<i>ALHNNHYTQKSLSLSLG</i>
58	<p>ДНК, кодирующая  HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611p  (S228P) (Q1)  (M105); xxx=  CAG или САА (Q)  (С-концевая К  отсутствует)</p>	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT AACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC AGCGTGACCGCCGCGGATACCGCTGTGТАCTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG TCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCT CTGGCCCCCTGCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACC GCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACAGCGGCGCCCTG ACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGCTGCAG TCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATAACC TGCAACGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTC GACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGT CCCCCTTGTCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGGACCT AGCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGATAACC CTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTCACCTGCGTG GTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCTGAGGTCCAG TTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCААТТCC ACCTACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAG GTCTCCAACAAGGGCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCC CAGGTGTACACCCTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAG GGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGCCAGCCCAGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTG

		TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAA GAGGGCAACGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAG GCCCTGCATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCC CTGTCCCTGGGC
59	HC-IgG4 $\alpha$ FXI- 18611p (S228P) (E1) (M105) (C- концевая К отсутствует)	<b>E</b> VQLQESGPGLVK <b>P</b> SETLSLTC <b>A</b> VSGY <b>S</b> ISSGY <b>F</b> WG WIRQPPGKLEWIG <b>S</b> ILHSGVTY <b>N</b> PSL <b>K</b> SRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY <b>C</b> ARDRTTVSMIEY <b>F</b> QHWGQGLVTVSS <b>A</b> STKGPSV <b>F</b> PLAPCSR <b>S</b> TSE <b>S</b> T AALGCLVKDY <b>F</b> PEPVT <b>V</b> SWNSGAL <b>T</b> SGVHT <b>F</b> PAVLQ SSGLYSLSSV <b>V</b> TV <b>P</b> SSSLG <b>T</b> KTYTC <b>N</b> V <b>D</b> HK <b>P</b> S <b>N</b> TKV DKRVESKY <b>G</b> PPCP <b>P</b> PAPE <b>F</b> LGGPSV <b>F</b> L <b>F</b> PP <b>K</b> PKDT LMISRTPEV <b>T</b> CV <b>V</b> VDVS <b>Q</b> EDPEV <b>Q</b> FNWYVDGVEV <b>H</b> N AKTK <b>P</b> REE <b>Q</b> FN <b>S</b> TYRVVSVLTVL <b>H</b> QDWLNGKEY <b>K</b> CK V <b>S</b> NKGL <b>P</b> SSIE <b>K</b> TISKAK <b>Q</b> PRE <b>P</b> QVY <b>T</b> L <b>P</b> PS <b>Q</b> E <b>E</b> M TK <b>N</b> QVSL <b>T</b> CLV <b>K</b> GFY <b>P</b> SDIAVEWES <b>N</b> Q <b>P</b> EN <b>N</b> Y <b>K</b> TT PPVLDSDGS <b>F</b> FLY <b>S</b> RL <b>T</b> VD <b>K</b> SRW <b>Q</b> EG <b>N</b> V <b>F</b> SC <b>S</b> VM <b>H</b> E AL <b>H</b> NHY <b>T</b> Q <b>K</b> SL <b>S</b> LS <b>L</b> SG
60	ДНК, кодирующая HC-IgG4 $\alpha$ FXI- 18611p S228P); (E1) (M105) xxx=GAA или GAG (E) (C-концевая К отсутствует)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT AACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC AGCGTGACCGCCGCGATAACCGTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG TCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCT CTGGCCCCCTGCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACC GCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAGCGGCGCCCTG ACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCGTGCTGCAG TCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACC TGCAACGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTC

		<p>GACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCCTTGT  CCCCCTTGTCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGGACCT  AGCGTGTTCTGTTTCTCCCAAGCCCAAGGATACC  CTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTCACCTGCGTG  GTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTCCAG  TTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAAC  GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTC AATTC  ACCTACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCAC  CAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAG  GTCTCCAACAAGGGCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAG  ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCC  CAGGTGTACACCCTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATG  ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGCCCTGGTGAAG  GGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG  AGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTACAAGACCACC  CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTG  TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAA  GAGGGCAACGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAG  GCCCTGCATAACCACTACACCCAAAATCCCTGTCC  CTGTCCCTGGGC</p>
61	<p>HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18611 S228P)  (Q1) (L105) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><u>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG</u>  WIRQPPGKLEWIGS<u>SILHSGVTYYNPSLKS</u>RVTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>ARDR</u>TTVSLIEY  <u>FQHWGQ</u>GLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV<sup>D</sup>HKPSNTKV  DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN  AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM  TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE  ALHNHYTQKSLSL<sup>S</sup>LG</p>
62	<p>ДНК, кодирующая  HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG  AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC</p>

18611 (S228P) ; (Q1) (L105) xxx= CAG или CAA (Q) (C- концевая К отсутствует)	TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC AACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC TTCCAGCATTTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC AGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCT CTGGCCCCCTTGACAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACA GCCGCCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCCC GAGCCCGTCAACAGTCTCCTGGAACCTCCGGCGCTCTG ACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAA AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCACC GTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACA TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGC CCCCCTTGTCCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGACCC TCCGTGTTCTCTTTCTCCCAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCCAGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTG GTCGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAG TTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAG ACCATTAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCT CAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCAGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAG GGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAATGGGAG AGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAACAAGACCACC CCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAG GAAGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAG GCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCC
---	--

		CTGTCCCTGGGC
63	HC-IgG4 $\alpha$ FXI- 18611 (S228P) (E1) (L105) (C- концевая К отсутствует)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISSGYFWG WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVSLIEY FQHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
64	ДНК, кодирующая HC-IgG4 $\alpha$ FXI- 18611 (S228P) (Q1) (L105) xxx=GAA или GAG (E) (C-концевая К отсутствует)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC AACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC TTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC AGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCT CTGGCCCCCTTGACAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACA GCCGCCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCCC GAGCCCGTACAGTCTCCTGGAACCTCCGGCGCTCTG ACCAGCGGAGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAA AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCACC GTGCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACA TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGC CCCCCTTGTCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGACCC TCCGTGTTCTCTTTCCTCCCAAGCCTAAGGACACC

		<p>CTGATGATCTCCAGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTG  GTCGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAG  TTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC  GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGC  ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC  CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA  GTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAG  ACCATTAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCT  CAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCAGGAGGAGATG  ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAG  GGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAATGGGAG  AGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACC  CCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTCTG  TACAGCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAG  GAAGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAG  GCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCC  CTGTCCCTGGGC</p>
65	<p>HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (S228P (  (Q1) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><i>QVQLQESGPGLVKPSQTL<del>S</del>LTCTVSGGSIYSGAYYW  SWIRQHPGKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTIS  VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE  HYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS  ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<del>G</del>VHTFPA  VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<del>T</del>KTYTCNVDHKPSN  TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTP<del>E</del>VT<del>C</del>VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKGLPSSIEKTI<del>S</del>KAKGQPREPQVYTLPPSQ  EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  K<del>T</del>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSL<del>S</del>LG</i></p>
66	<p>ДНК, кодирующая  HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (S228P (  (Q1) xxx= CAG  или САА (Q) (C-</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG  AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG  TCCGGCGGAAGCATCTATTCGGCGCCTACTACTGG  TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA  TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT</p>

	<p>концевая отсутствует)</p> <p>К</p>	<p>TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA GTGACAGTGAGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCCTCC GTCTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAGC GAAAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAATAGC GGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATTTCCCGCC GTCCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCTCC GTGGTGACCGTGCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAAT ACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAAATCCAAGTACGGC CCCCCTTGCCCTCCTTGTCTGCCCCGAATTTCTG GGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGCCCTCCAAGCCC AAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCC GAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAA GTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACA GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCC ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAAGGCCAGCCC AGGGAGCCCCAAGTGTATAACCCTCCCCCTAGCCAG GAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCTGTG GAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAACAT AAGACCACACCCCCCGTCCCTGGACTCCGATGGCTCC TTCTTCCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCC AGGTGGCAGGAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTC ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTATAACCAGAAG TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGC</p>
67	<p>HC-IgG4      <math>\alpha</math>FXI-</p> <p>18623p      (S228P (</p>	<p>EVQLQESGPGPLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYW SWIRQHPGKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTIS</p>

	(E1) (C- концевая К отсутствует)	<p>VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE  HYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS  ESTAAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA  VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSN  TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ  EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLGLG</p>
68	<p>ДНК, кодирующая  HC-IgG4 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (S228P (  (E1) xxx=GAA  или GAG (E) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG  AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG  TCCGGCGGAAGCATCTATTCCGGCGCCTACTACTGG  TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA  TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT  TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC  GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG  AGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTATTAT  TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG  CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA  GTGACAGTGAGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCC  GTCTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAGC  GAAAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC  TACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAATAGC  GGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATTTCCCGCC  GTCTGCGAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCTCC  GTGGTGACCGTGCCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAG  ACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAAT  ACCAAGGTGGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGC  CCCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCGAATTTCTG  GGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCTCCCAAGCCC  AAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCTGAGGTG  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCC  GAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAA</p>



		<p>GTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG  TTC AATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACA  GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTAC  AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCC  ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAAGGCCAGCCC  AGGGAGCCCCAAGTGTATACCCTCCCCCCTAGCCAG  GAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT  CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCTGTG  GAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACA ACTAT  AAGACCACACCCCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCC  TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCC  AGGTGGCAGGAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTC  ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTATA CCCAGAAG  TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGC</p>
69	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (Q1)  (M105) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><u>QVQLQESG</u>PGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWG  WIRQPPGKLEWIGSILHSGVTTYNPSLKSRTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVSMIEY  <u>FQHWGQ</u>GLTVTVSS<b>A</b>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
70	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (Q1)  (M105) xxx= CAG  или САА (Q) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG  AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG  AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA  TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG  ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT  AACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG  GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC  AGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC</p>

		<p>GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC  TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG  TCCTCCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCA  CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA  GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG  TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT  AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCAGGA</p>
71	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (E1)  (M105) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><u>EVQLQESG</u>PGLVKPSETLSLTCAVSGY<u>S</u>ISSGYFWG  WIRQPPGKGLEWIG<u>SILHSGVTYYNPSL</u>KSRVTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVS<u>MIEY</u>  <u>FQHWGQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQ</p>

		<p>SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
72	<p>ДНК, кодирующая  НС IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611p (Q1)  (M105) xxx=GAA  или GAG (E) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTG  AAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTG  AGCGGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGA  TGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG  ATCGGTTCTATCCTGCACTCCGGCGTGACATACTAT  AACCCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTG  GATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCAGC  AGCGTGACCGCCGCGGATAACCGCTGTGTACTACTGC  GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTAC  TTCCAGCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTG  TCCTCCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCA  CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA  GCAGCCCTCGGGTGCCCTGGTGAAGGATTACTIONCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATAATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG  TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT</p>

		<p>AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCCAGGTGTATACCCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTTCCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCATAACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA</p>
73	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (Q1) (L105) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><u>QVQLQESG</u>PGLVKPSETLSLTCAVSGY<u>SISSGYFWG</u>  WIRQPPGKLEWIG<u>SILHSGVTYYNPSL</u>KSRVTISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD<u>RRTTVSLIEY</u>  <u>FQHWGQ</u>GLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
74	<p>ДНК, кодирующая  HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (Q1) (L105) xxx=  CAG или САА (Q)  (C-концевая К  отсутствует)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG  AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC  TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC  TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG  ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC  AACCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG  GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC  AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC  GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC  TTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC  AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTC</p>

		<p>CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA  GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGGACCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG  TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT  AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG  GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCTGACATGC  CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC  GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC  AAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC  TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC  AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTCCACAACCCTATACACAAAAG  TCCCTCTCCCTCAGCCAGGA</p>
75	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (E1) (L105) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><b><u>EVQLQESG</u>PLVKPSETLSLTCAVSGY<u>SISSGYFWG</u></b>  WIRQPPGKLEWIG<u>SILHSGVTYYNPSL</u>KS<u>RV</u>TISV  DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRTTVS<u>LIEY</u>  <u>FQHWGQ</u>GLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQ  SSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE</p>

		<p>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  MHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
76	<p>ДНК, кодирующая  НС IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18611  (E1) (L105)  xxx=GAA или GAG  (E) (С-концевая  К отсутствует)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTG  AAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTC  TCCGGATACAGCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGC  TGGATCAGACAGCCCCCGCAAAGGCCTGGAGTGG  ATCGGTTCTATTCTCCACAGCGGCGTGACATACTAC  AACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTG  GACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTGAGC  AGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTGC  GCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTAC  TTCCAGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTC  AGCAGCGCTAGCACAAAAGACCAAGCGTGTTTCCA  CTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACA  GCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTIONTCCCT  GAGCCAGTCACAGTGTCTGGACTIONTCCGGAGCCCTG  ACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAA  TCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACA  GTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT  TGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTG  GACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACC  CATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTG  GGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCA  AAAGACACACTCATGATCAGCCGACCCCGAAGTC  ACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCA  GAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGAA  GTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG  TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACA  GTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTAT  AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCA  ATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCA  CGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCAAGCCGG</p>

		GATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATGC CTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATTGCCGTC GAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATTAC AAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGC TTTTTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCC AGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTTCCTGCTCCGTG ATGCACGAGGCCCTCCACAACCATAACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
77	HC IgG1 $\alpha$ FXI- 18623p (1Q) (C- концевая К отсутствует)	<u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVSGGSIYSGAYYW <u>SWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL</u> KSRVTIS VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE <u>HYGMDVWGQGT</u> TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
78	ДНК, кодирующая HC IgG1 $\alpha$ FXI- 18623p (1Q) xxx= CAG или CAA (Q) (C- концевая К отсутствует)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG TCCGGCGGAAGCATCTATTCCGGCGCCTACTACTGG TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC GTTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA GTGACAGTGAGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGC GTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGC GGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGAT TACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAAGTCC

		<p>GGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCT  GTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCC  GTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAG  ACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAAC  ACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT  GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCT  GAGCTGCTGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCT  CCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACC  CCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCAC  GAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGAT  GGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGA  GAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCC  GTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGC  AAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTG  CCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAG  GGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCC  CCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAAGGTCAGC  CTGACATGCCTGGTCAAAGGGTTTTACCCAAGCGAT  ATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAA  AACAAATTACAAAACCAACCCACCTGTGCTGGACTCC  GATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTG  GACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCC  TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTAT  ACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA</p>
79	<p>HC IgG1 <math>\alpha</math>FXI-  18623p (1E) (C-  концевая К  отсутствует)</p>	<p><b>EVQLQESGPGLVKPSQTL</b>SLTCTVSGGS<b>IYSGAYYW</b>  SWIRQHPGKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTIS  VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVDDSSGDE  HYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS  GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE</p>



		<i>NNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
80	ДНК, кодирующая НС IgG1 $\alpha$ FXI- 18623p (1E) xxx=GAA или GAG (E) (С-концевая К отсутствует)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTG AAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTG TCCGGCGGAAGCATCTATTCCGGCGCCTACTACTGG TCCTGGATTAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCTCCATCCACTACAGCGGCCTGACCTAT TACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGC GTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAG CACTACGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACA GTGACAGTGAGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGC GTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGC GGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGAT TACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCC GGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCGCT GTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCC GTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAG ACTTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAAC ACTAAGGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCT GAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCCT CCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCCGGACC CCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCAC GAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGAT GGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGA GAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCC GTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGC AAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTG CCTGCACCAATTGAGAAAACAATTAGCAAGGCAAAG GGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATACCCTGCCC CCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTGAGC CTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCAAGCGAT ATTGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAA

		AACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCC GATGGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTG GACAAGTCCAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTAT ACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
81	Человеческий FXI	ECVTQLLKDTCFEGGDIITVFTPSAKYCVVCTYHP RCLLFTFTAESPSEDPTRWFCTVLKDSVTETLPRVN RTAAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDMKGINYN SSVAKSAQECQERCTDDVHCHFFTYATRQFPSLEHR NICLLKHTQTGTPTRITKLDKVVSGFSLKSCALSNL ACIRDI FPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHHP GCLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSEGLPSTRIK KSKALSGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEEL DIVAAKSHEACQKLCNTAVRCQFFTYTPAQASCNEG KGKCYLKLSSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDN ECTTKIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRH LCGGSIIIGNQWILTAAHCFYGVESPKILRVYSGILN QSEIKEDTSFFGVQEII IHDQYKMAESGYDIALLLK ETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVIYTDWCWVTGWGYR KLRDKIQNTLQKAKIPLVTNEECQKRYRGHKITHKM ICAGYREGGQDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITS WGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV
82	Эпитоп А	DI FPNTVF
83	Эпитоп В	PSTRIKSKALSG
84	Легкая цепь каппа антитела к RSV	MAPVQLLGLLVFLPAMRCDIQMTQSPSTLSASVGD RVTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKL ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCFQ GSGYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK <u>SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES</u> <u>VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH</u> <u>QGLSSPVTKSFNRGEC</u>
85	HC IgG4 (S228P) к RSV	MAVVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQT LTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLADI WWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDP ADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTVTVSSASTKG

		<u>PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW</u> <u>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG</u> <u>TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPE</u> <u>FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQE</u> <u>DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV</u> <u>LTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKG</u> <u>QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD</u> <u>KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</u>
<p>Константные области показаны курсивом.</p> <p>Подчеркнутые аминокислотные последовательности представляют собой CDR.</p>		

Хотя настоящее изобретение описано в настоящем документе со ссылкой на иллюстративные варианты осуществления, следует понимать, что изобретение ими не ограничено. Специалисты с обычными навыками в этой области и имеющие доступ к описанию в настоящем документе понимают дополнительные модификации и варианты осуществления в его объеме. Таким образом, настоящее изобретение ограничено только формулой изобретения, прилагаемой к настоящему документу.

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (а) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:1, HC-CDR 2, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:2, и HC-CDR 3, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:3 или 4, и (b) определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, LC-CDR 2, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:6, и LC-CDR 3, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:7, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен HC, имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:21, 22, 23 или 24, и CDR1, CDR2 и CDR3 переменного домена LC, имеющего аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25.

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, где антитело содержит константный домен HC, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18 или 19.

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где антитело содержит константный домен LC, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело или фрагмент антитела содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи (HC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 21, и переменный домен легкой цепи (LC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25;

(b) переменный домен тяжелой цепи (HC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 22, и переменный домен легкой цепи (LC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25;

(c) переменный домен тяжелой цепи (HC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 23, и

вариабельный домен легкой цепи (LC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25;

(d) вариабельный домен тяжелой цепи (HC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:24, и вариабельный домен легкой цепи (LC), имеющий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, где антитело дополнительно содержит константный домен HC, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:16, 17, 18, 19.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, где антитело дополнительно содержит константный домен LC, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело содержит:

HC, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:33, 35, 37, 39, 45, 47, 49, 51, 57, 59, 61, 63, 69, 71, 73 или 75; и

LC, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 26,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI) и ингибирует активацию FXI и/или опосредованную фактором XIa активацию фактора IX.

9. Композиция, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

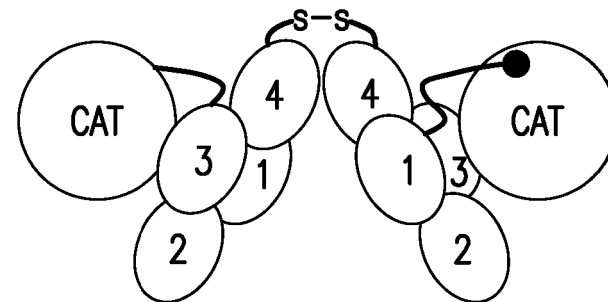
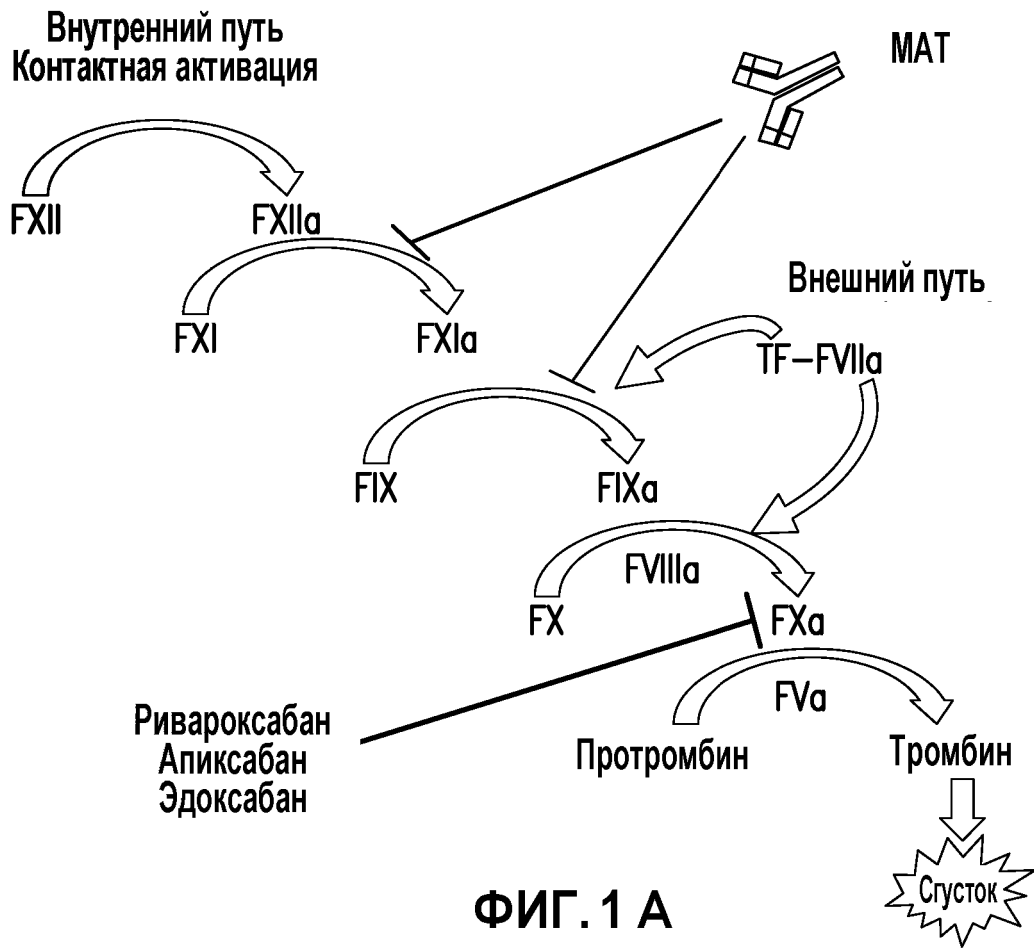
10. Применение антитело по любому из пп. 1-8 для лечения тромбозмболического нарушения или заболевания.

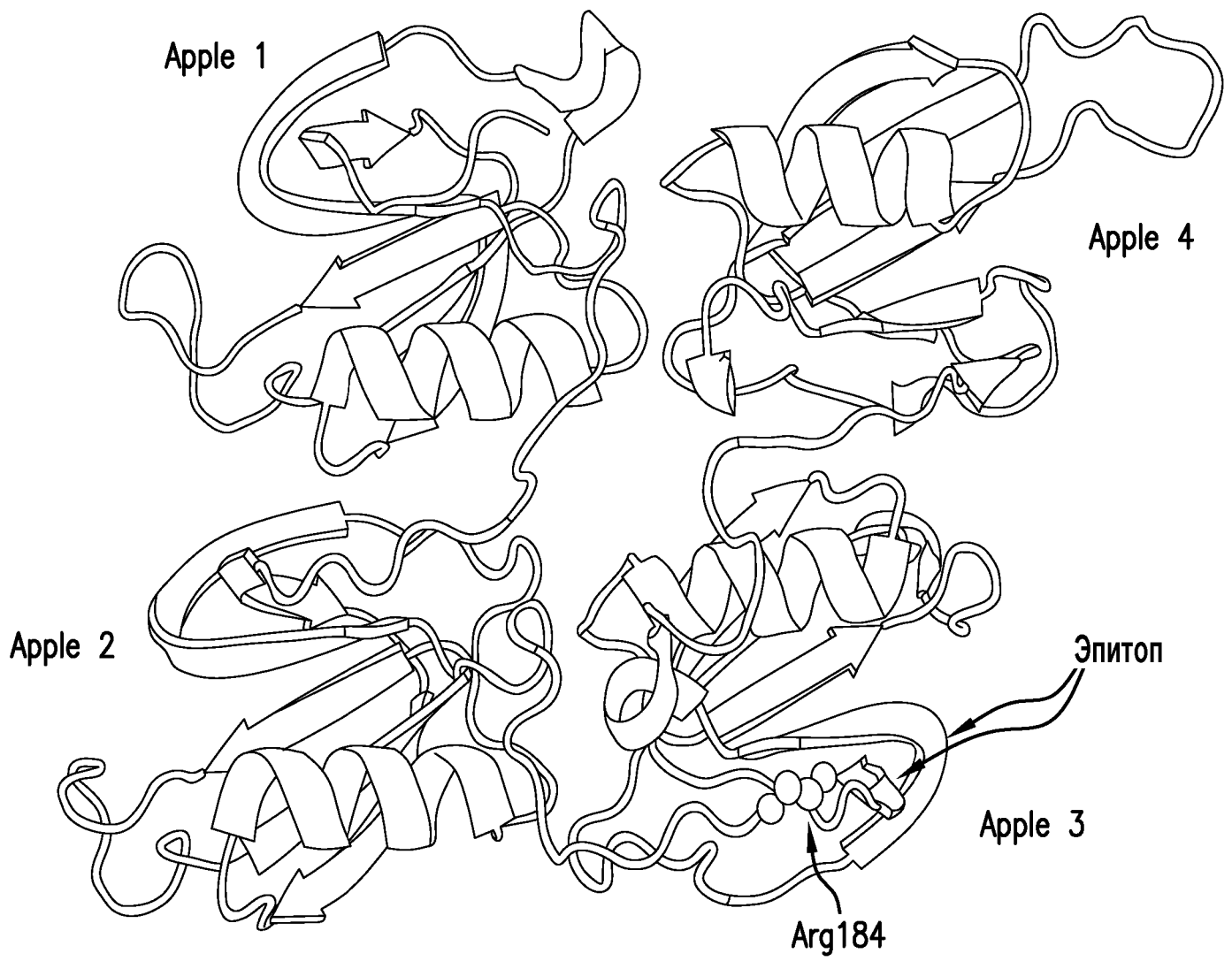
11. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI), содержащие вариабельный домен (VH) тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:21, 22, 23 или 24, и вариабельный домен (VL) легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25.

12. Антитело, которое связывается с доменом apple 3 фактора свертывания XI (FXI), содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 45, 47, 49 или 51, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID

NO:26.

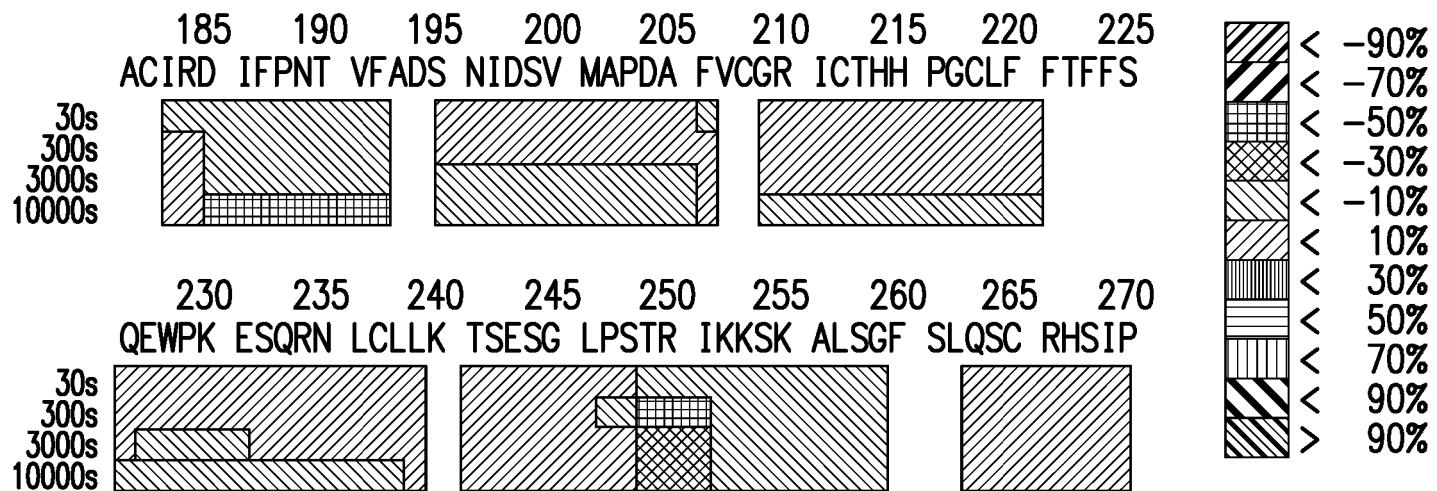
По доверенности



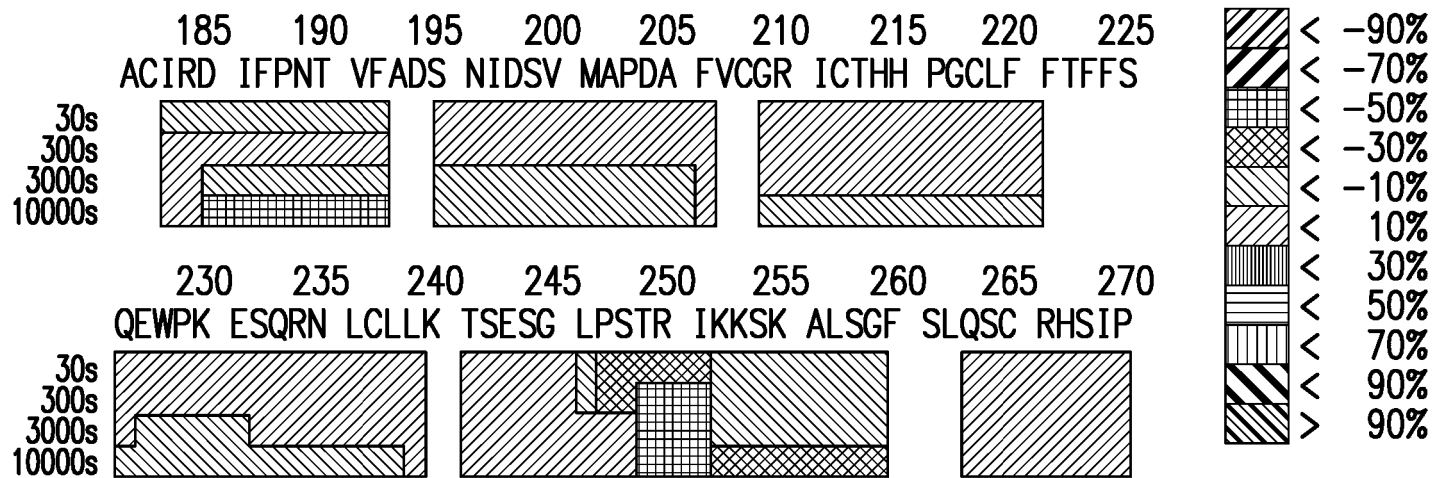


**ФИГ. 2**



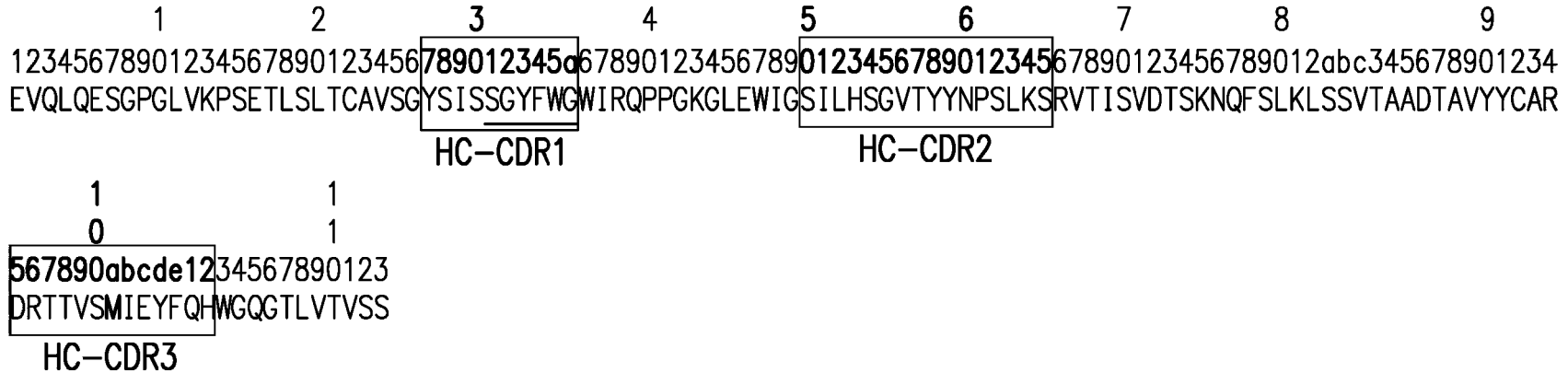


ФИГ. 3А

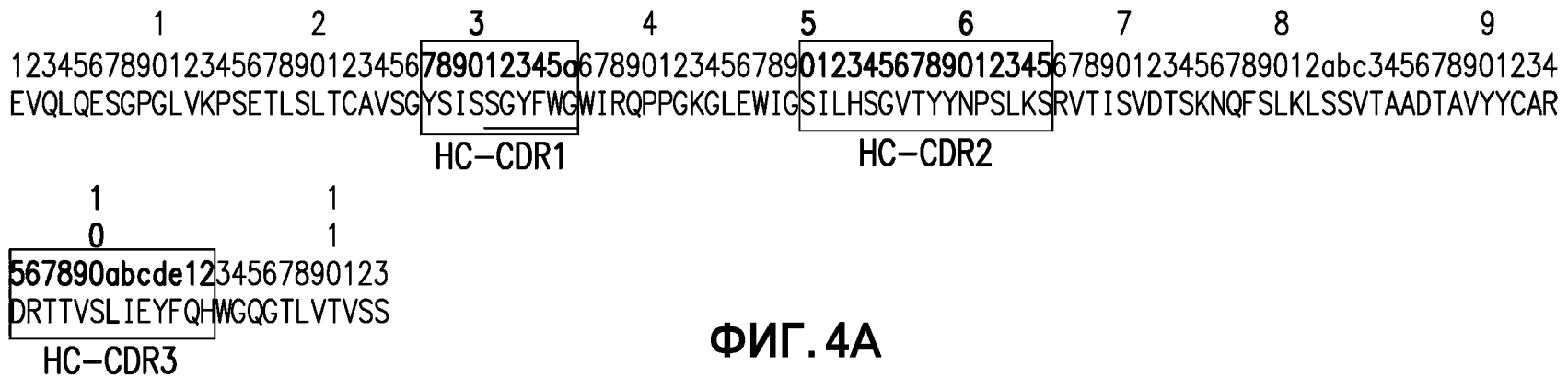


ФИГ. 3В

Вариабельный домен тяжелой цепи  $\alpha$ FXI-18611p(E1)(M105) (SEQ ID NO:22)



Вариабельный домен тяжелой цепи  $\alpha$ FXI-18611(E1)(L105) (SEQ ID NO:24)



ФИГ. 4А

Вариабельный домен тяжелой цепи  $\alpha$ FXI-18611p(Q1)(M105) (SEQ ID NO:21)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
12345678901234567890123456	7890123456	7890123456	6789012345678901234567890123456789012345678901234	01234567890123456	67890123456789012	abc345678901234		
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC	AVSGYSISSGYFWG	WIRQPPGKGLEWIGS	SILHSGVTYYNPSLKS	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR				
		HC-CDR1		HC-CDR2				

1	1
0	1
567890abcde12	34567890123
DRTTVSMIEYFQHW	QGTLVTVSS
HC-CDR3	

Вариабельный домен тяжелой цепи  $\alpha$ FXI-18611(Q1)(L105) (SEQ ID NO:23)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
12345678901234567890123456	7890123456	7890123456	6789012345678901234567890123456789012345678901234	01234567890123456	67890123456789012	abc345678901234		
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC	AVSGYSISSGYFWG	WIRQPPGKGLEWIGS	SILHSGVTYYNPSLKS	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR				
		HC-CDR1		HC-CDR2				

1	1
0	1
567890abcde12	34567890123
DRTTVSLIEYFQHW	QGTLVTVSS
HC-CDR3	

ФИГ. 4В

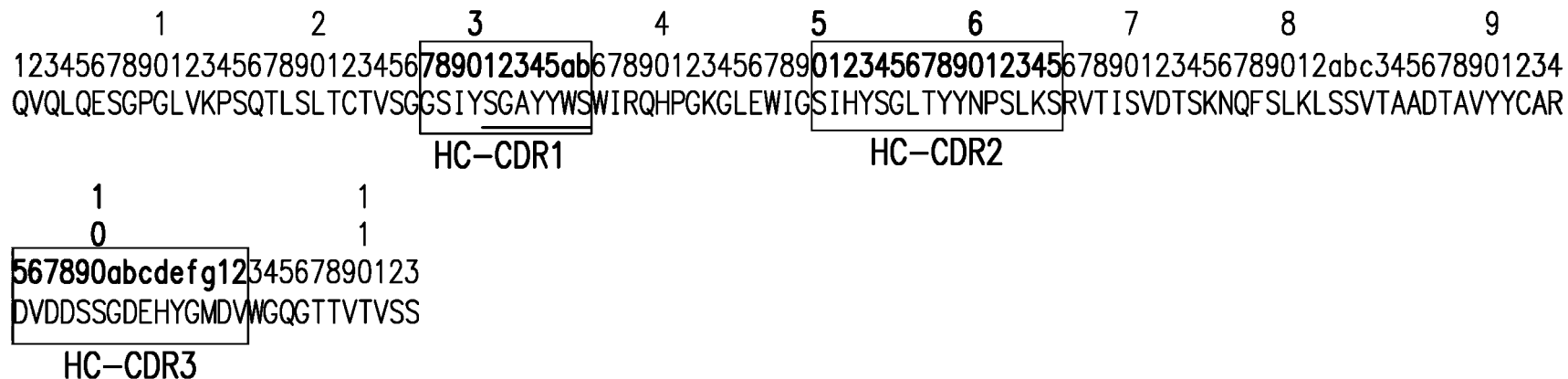
Вариабельный домен легкой цепи семейств  $\alpha$ FXI-18611p и  $\alpha$ FXI-18611 (SEQ ID NO:25)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
	DIQMTQSPSSLSASV	GDRVTITCQ	ASQDISNYLNWY	QKPGKAPKLLIY	DASNLETGV	PSRFSCSGSGTDF	TFTISSLQPED	IATYYCQQ	FHLLPITF
			HC-CDR1		HC-CDR2			HC-CDR3	

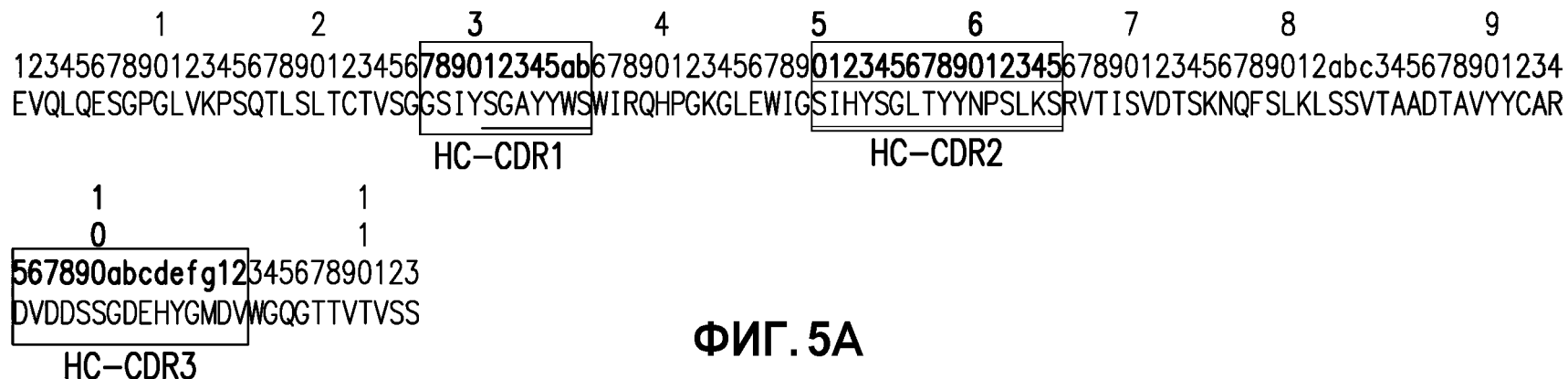
1  
0  
890123456  
GGGTKVEIK

ФИГ. 4С

Вариабельный домен тяжелой цепи  $\alpha$ FXI-18623p(Q1) (SEQ ID NO:28)



Вариабельный домен тяжелой цепи  $\alpha$ FXI-18623p(E1) (SEQ ID NO:29)



ФИГ. 5А

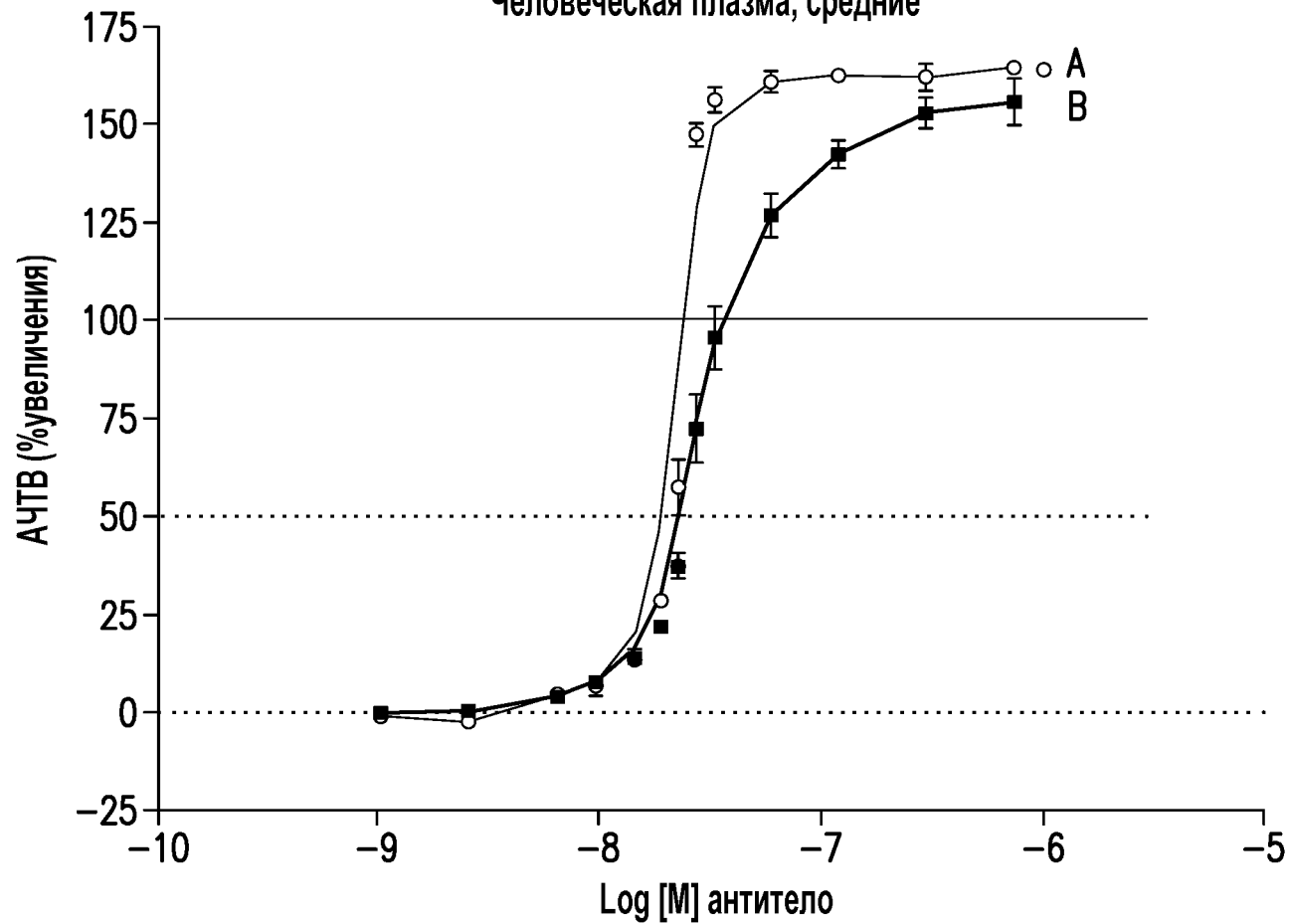
Варибельный домен легкой цепи семейства  $\alpha$ FXI-18623p (SEQ ID NO:30)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR	ASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA	SSLQSGVPSRFSGSGSDFTLT	ISSLPEDFATYYCQ	QYHIVPITF				
		HC-CDR1		HC-CDR2				HC-CDR3	

1  
0  
890123456  
GGGTKVEIK

**ФИГ. 5В**

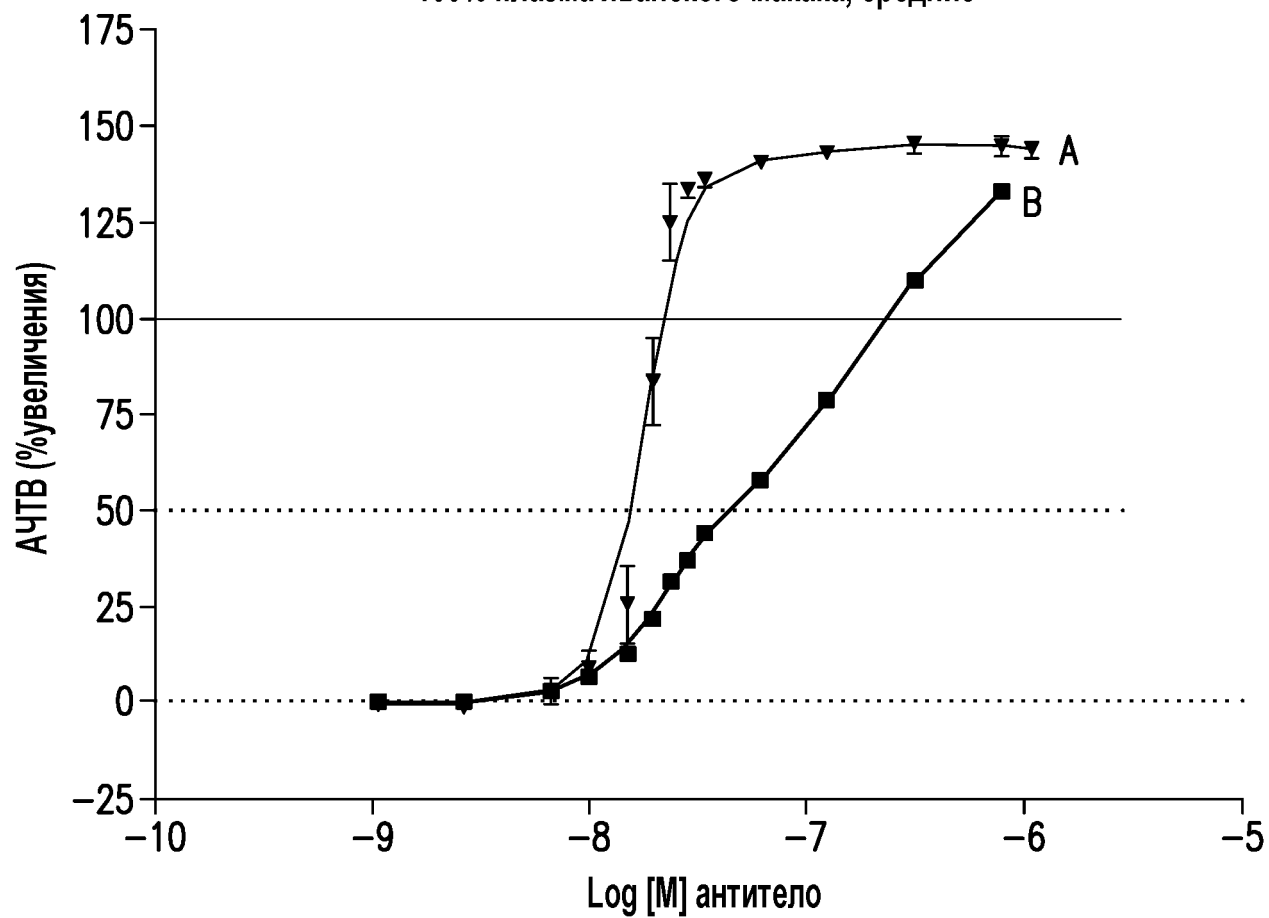
АЧТВ: эксперименты, N=1, 2, 3  
 Человеческая плазма, средние



A	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Kappa
B	$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Kappa

ФИГ. 6

АЧТВ: эксперименты, N=1, 2, 3  
100% плазма яванского макака, средние

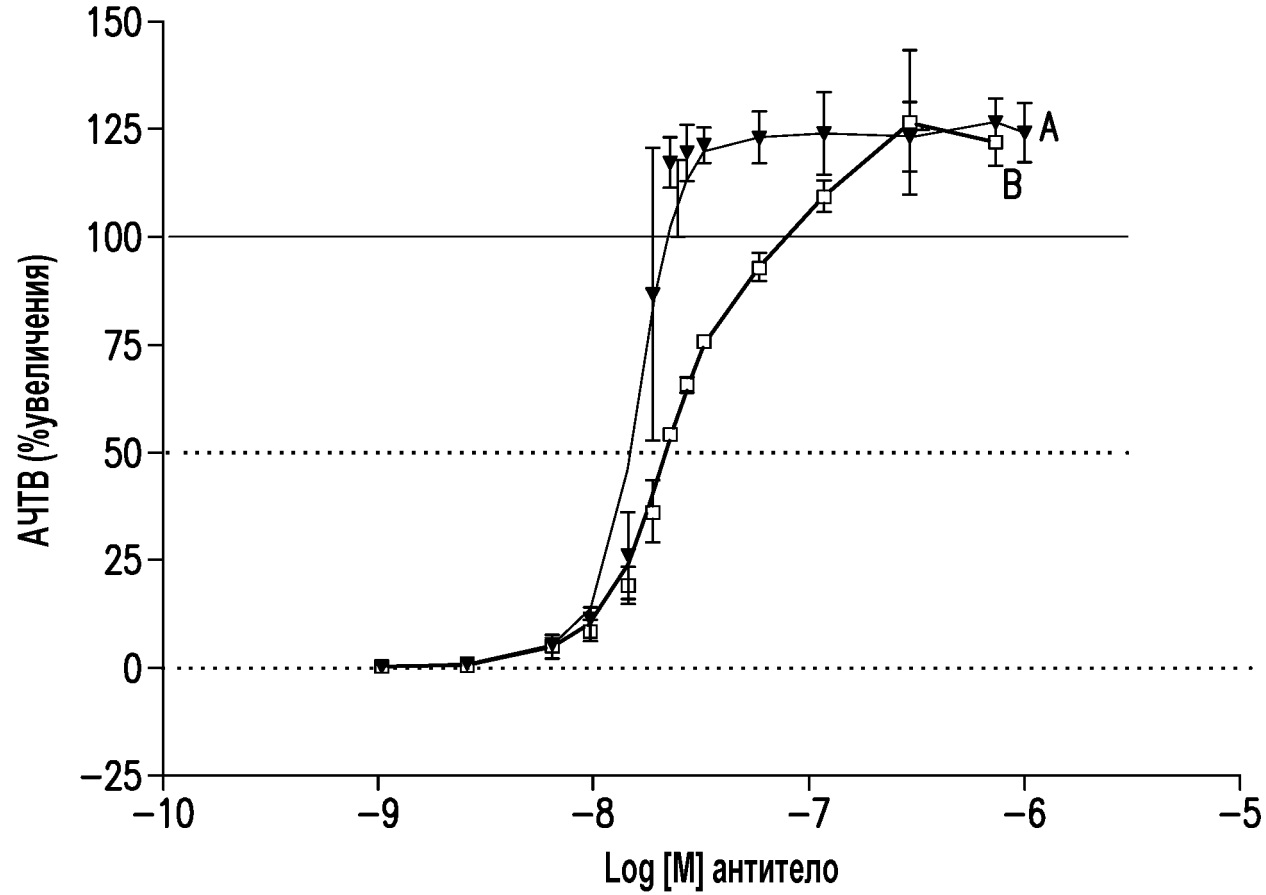


A	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Каппа
B	$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Каппа

ФИГ. 7



АЧТВ: эксперименты, N=1, 2, 3  
 100% плазма макака-резус, средние



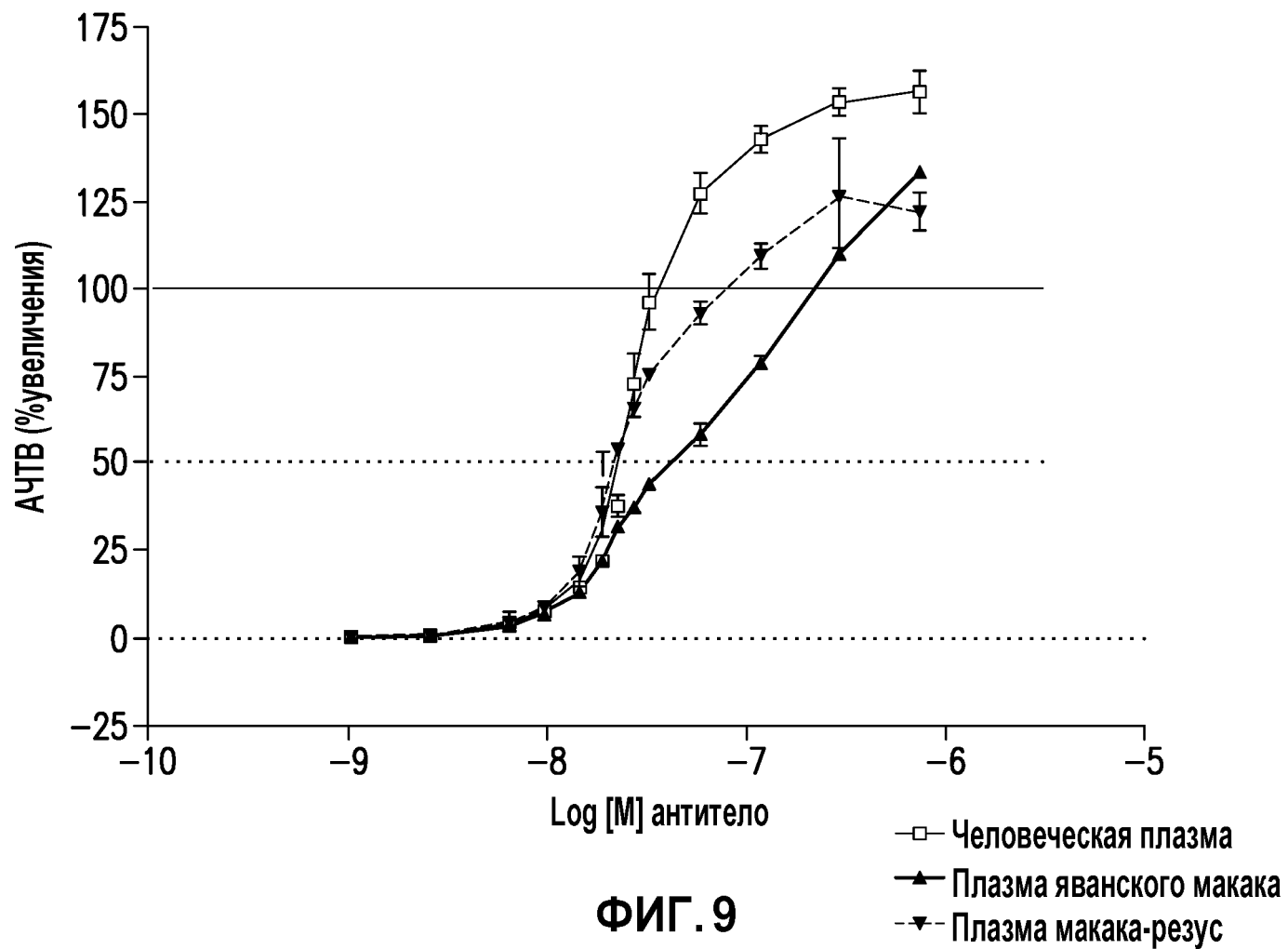
A	$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Каппа
B	$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Каппа

ФИГ. 8

$\alpha$ FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Карра

АЧТВ: эксперименты, N=1, 2, 3

100% плазма, средние

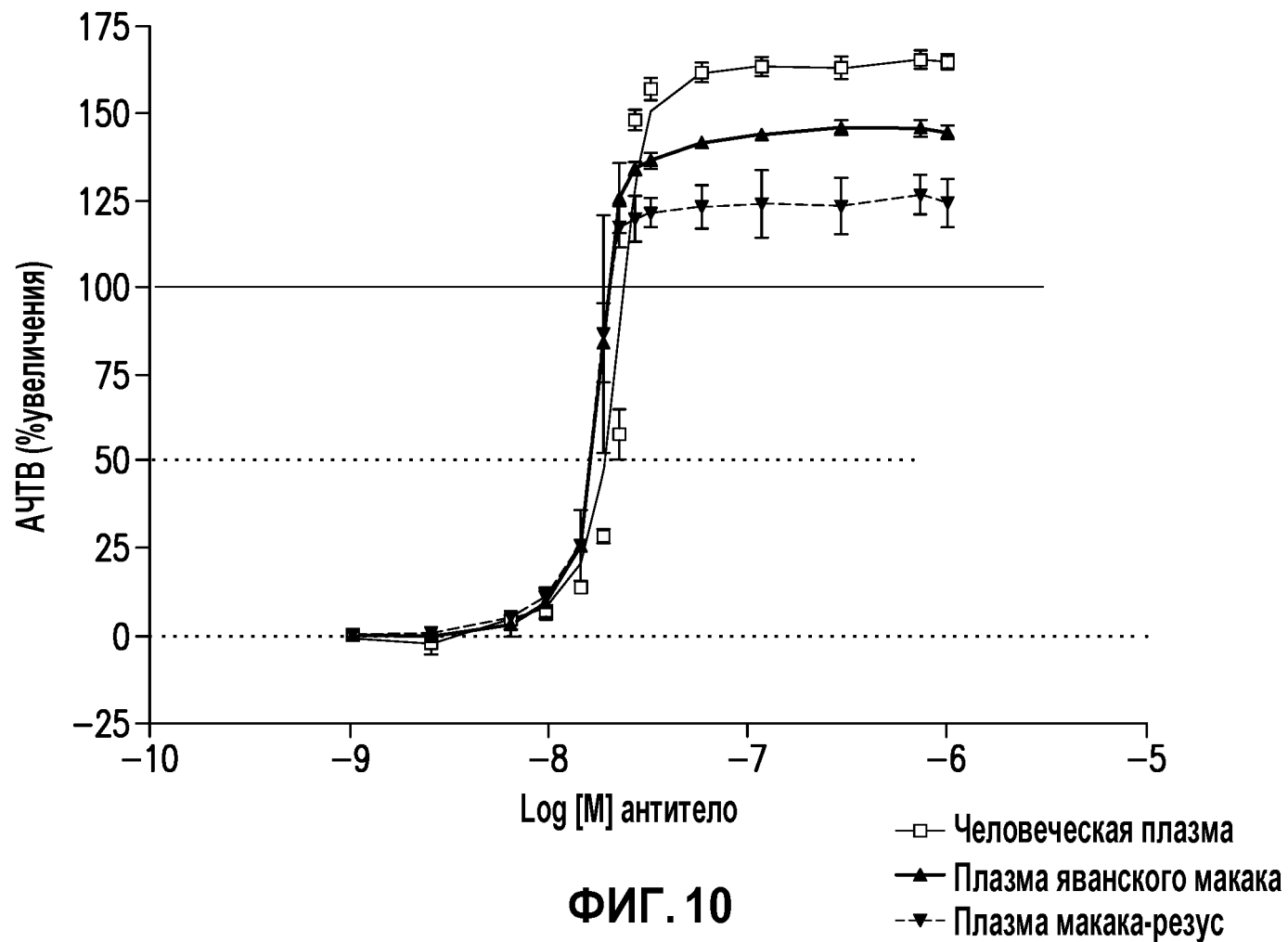


ФИГ. 9

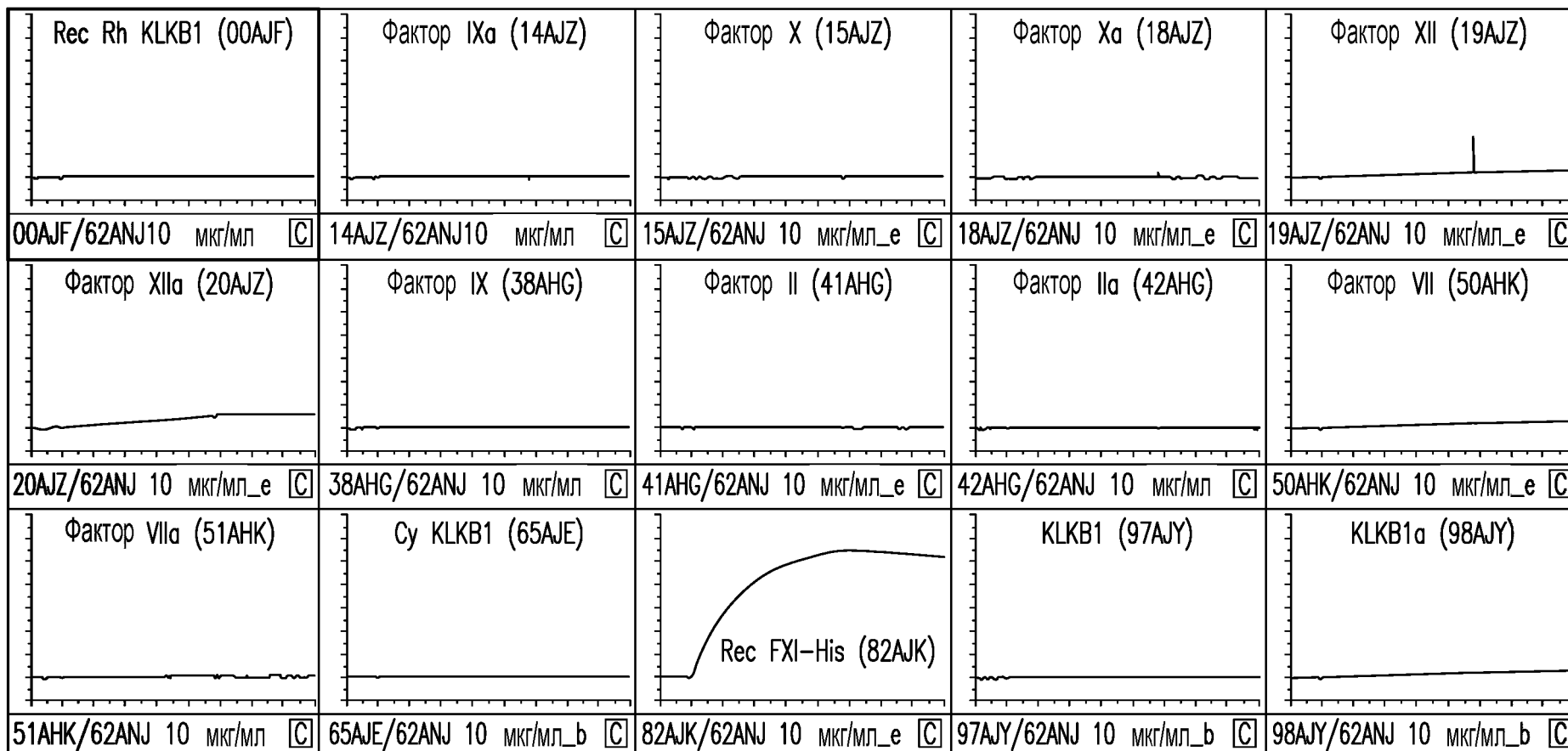
$\alpha$ FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Карра

АЧТВ: эксперименты, N=1, 2, 3

100% плазма, средние



ФИГ. 10



Шкала: - 10-140 ОЕ

Все человеческие, если не указано:

Су – Яванский макак

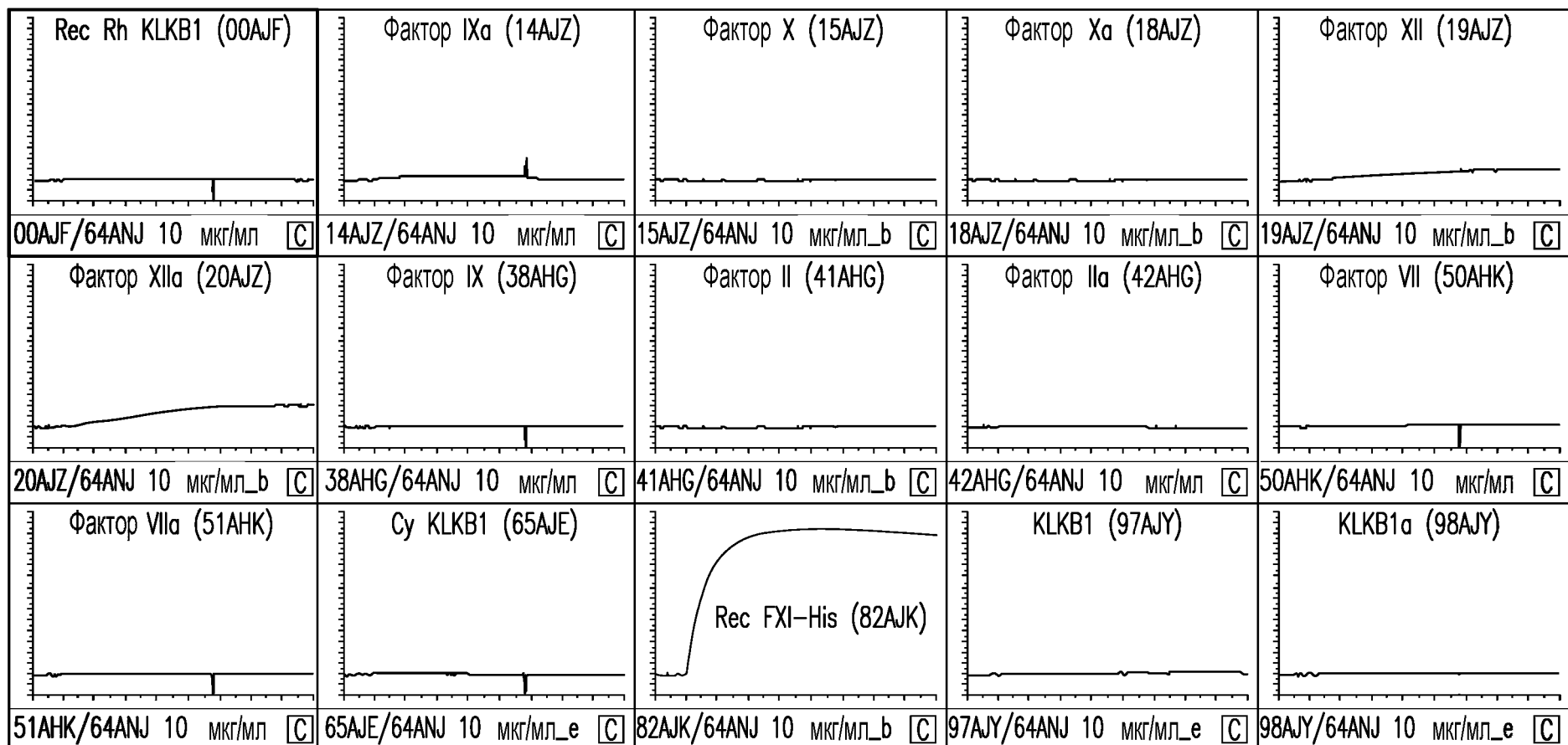
Rh – Макак резус

Все получены из плазмы за исключением:

Rec – Рекомбинантный

His – Полигистидиновая метка

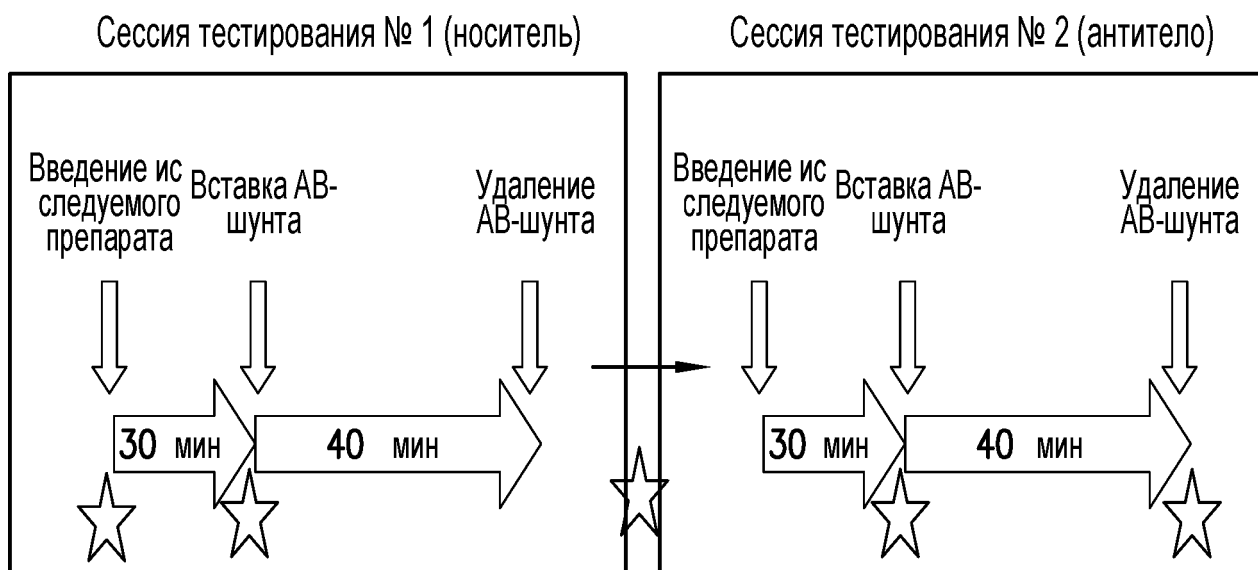
**ФИГ. 11**



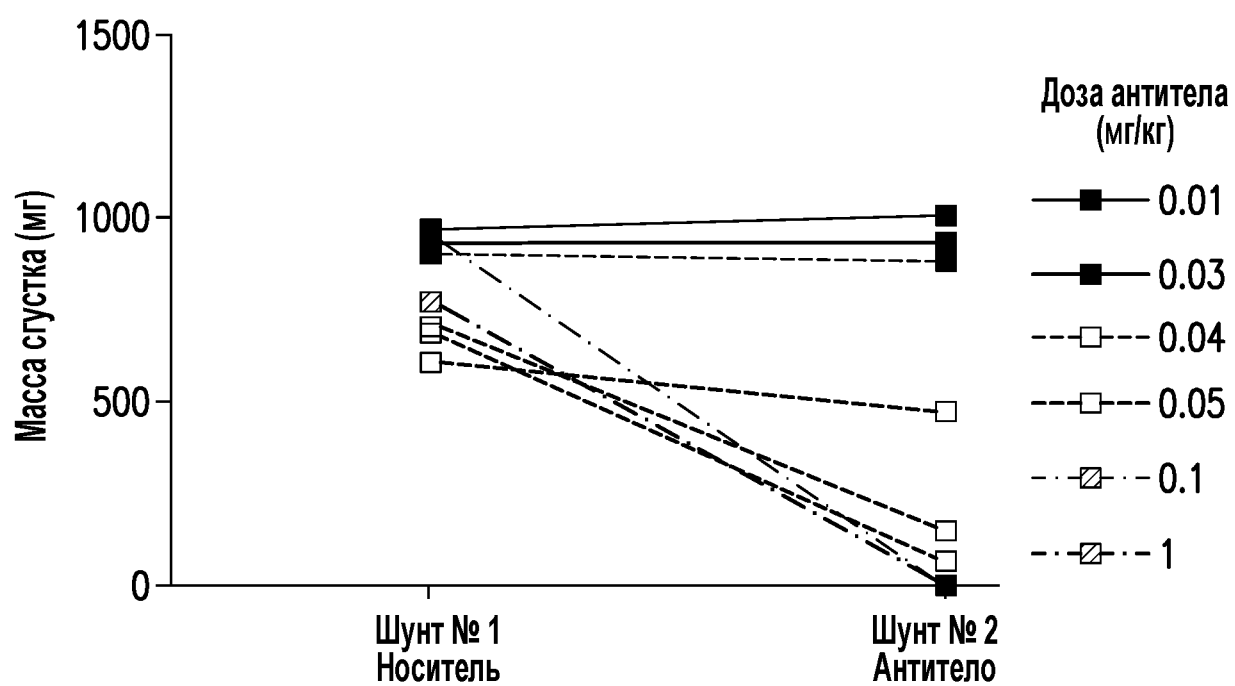
15/29

Шкала: - 10-140 OE  
 Все получены из плазмы за исключением:  
 Все человеческие, если не указано: Rec – Рекомбинантный  
 Cy – Яванский макак His – Полигистидиновая метка  
 Rh – Макак резус

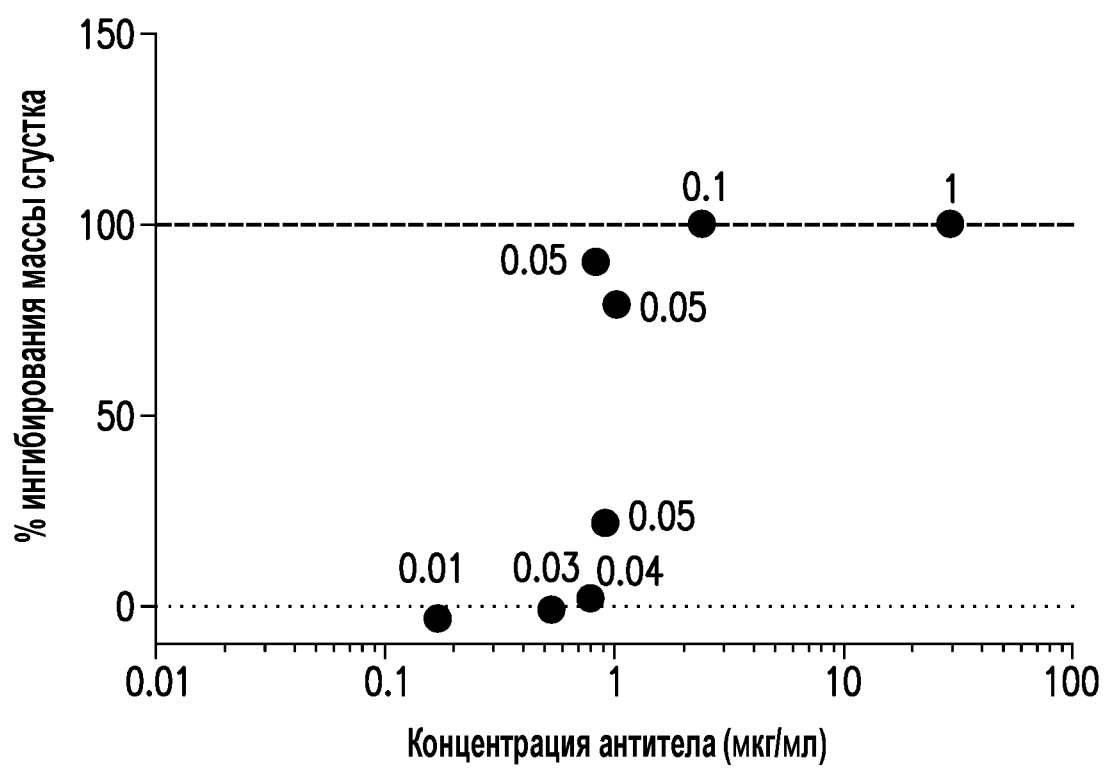
ФИГ. 12



ФИГ. 13

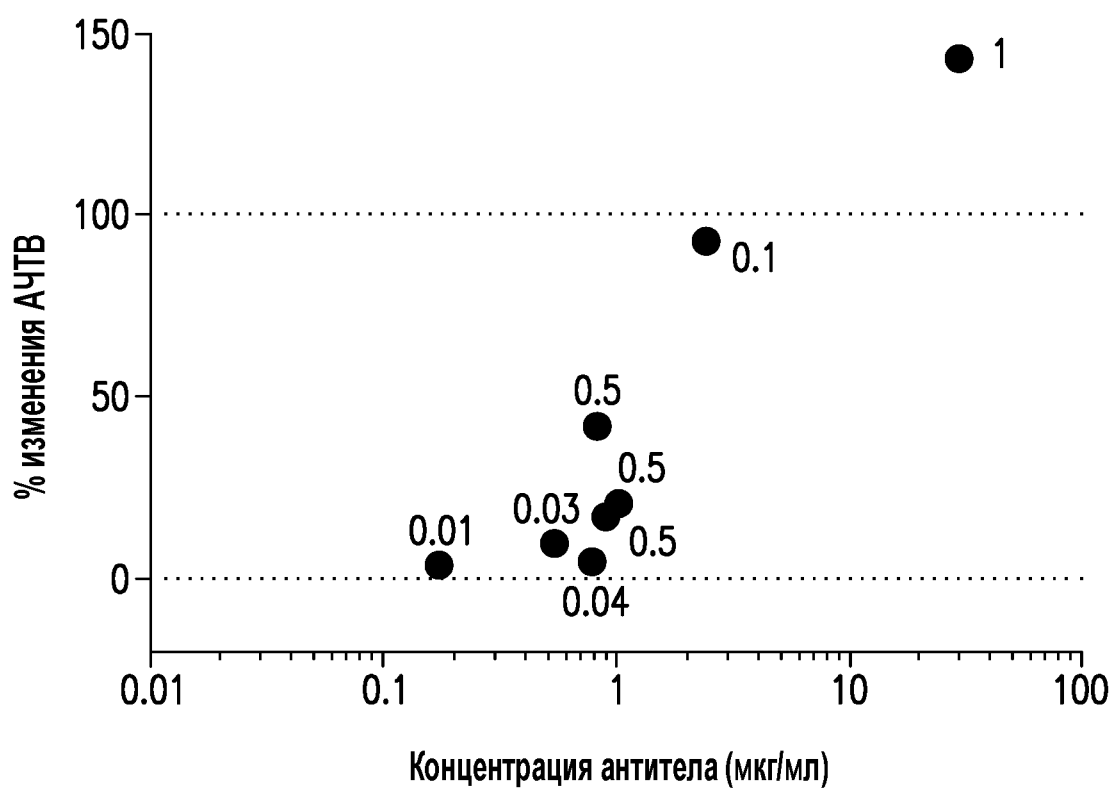


ФИГ. 14А

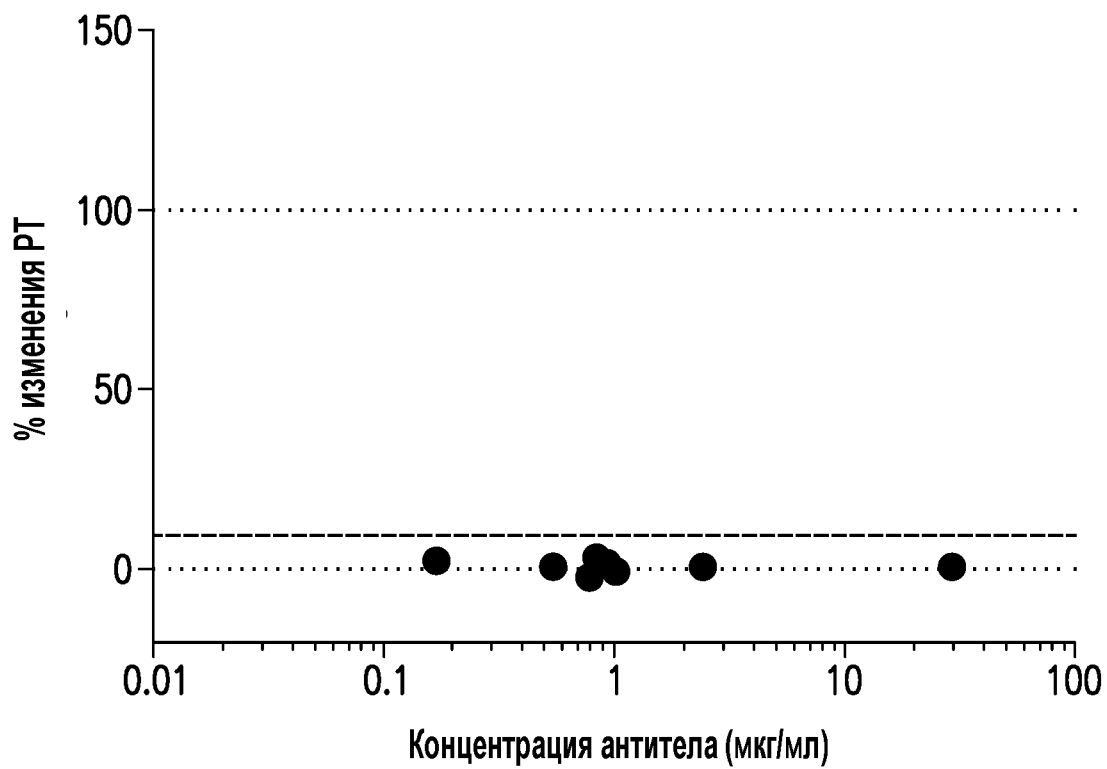


ФИГ. 14В

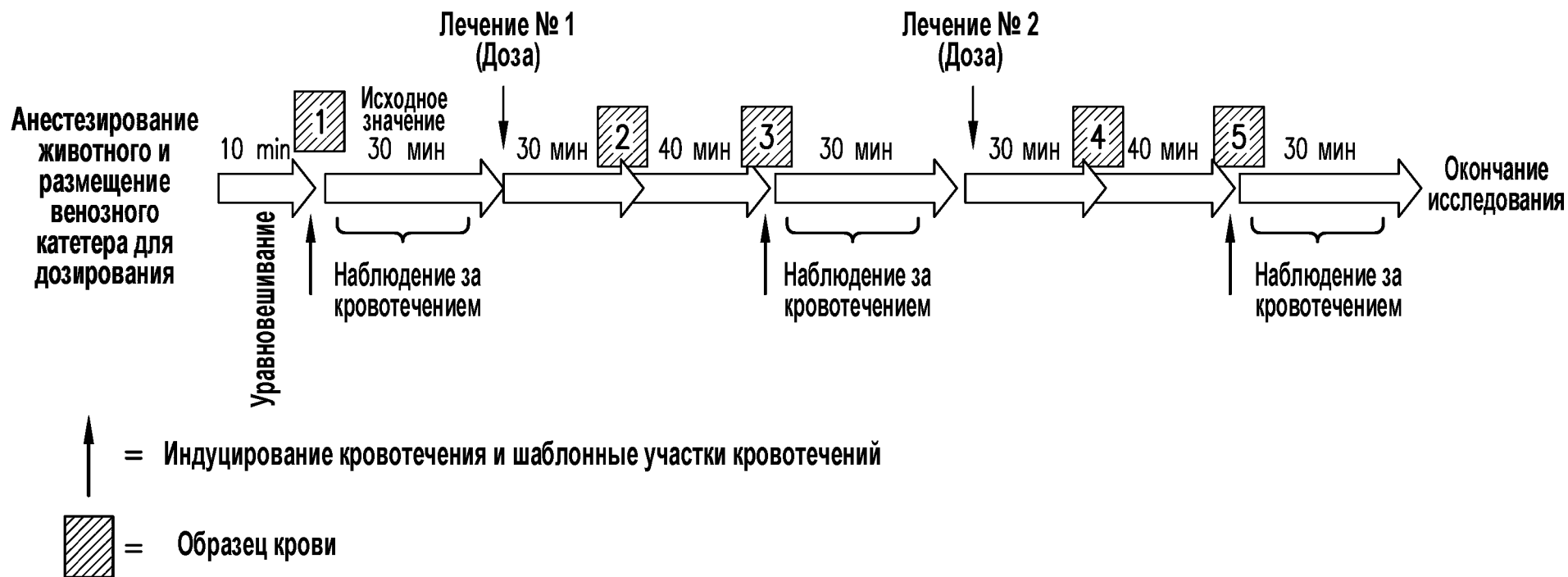




ФИГ. 14С

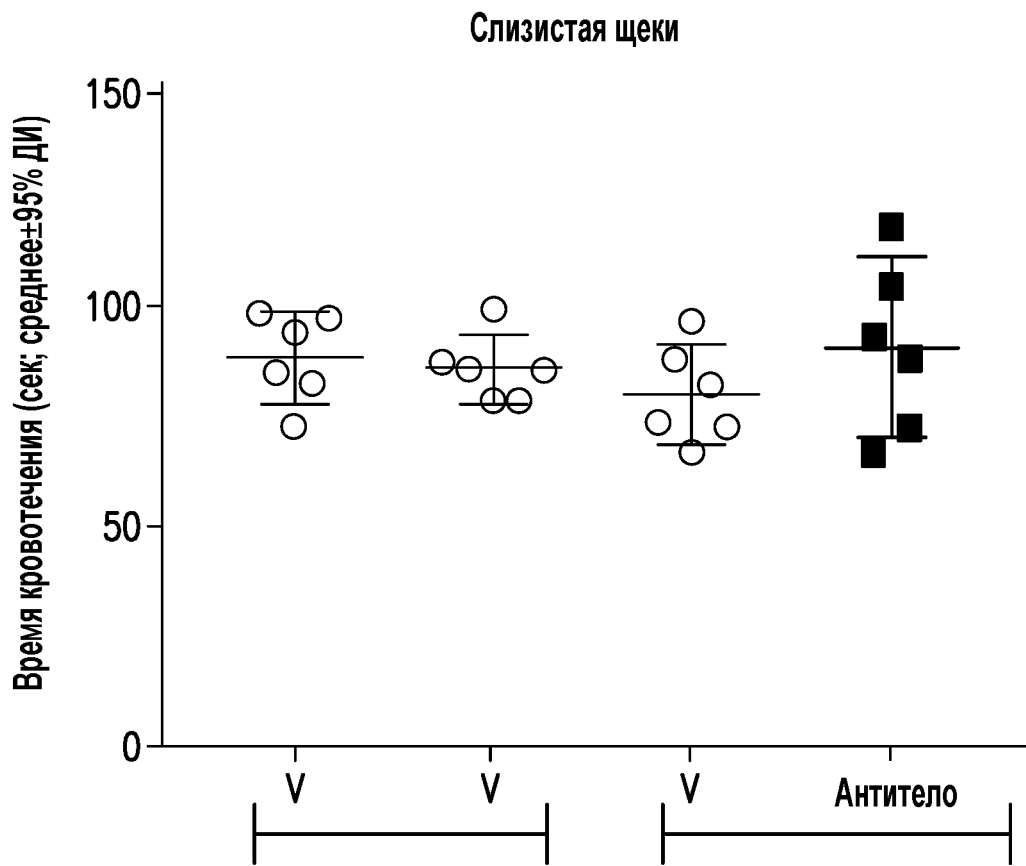


**ФИГ. 14D**

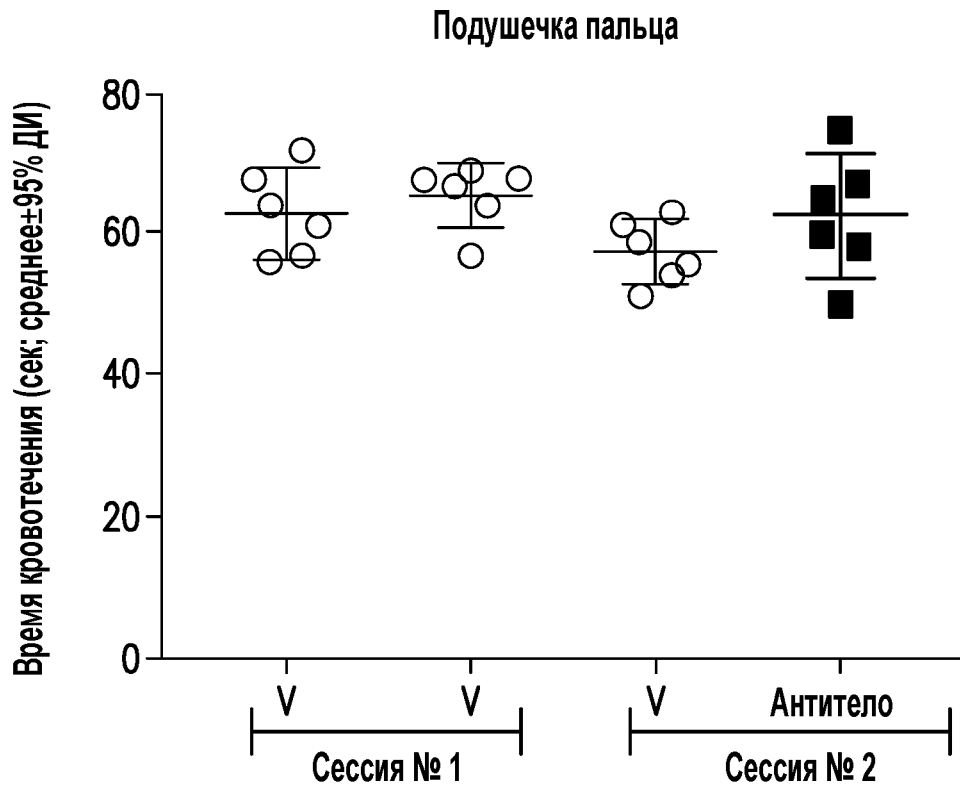


Наблюдение за кровотечением, пока оно не остановится или в течение 30 минут, в зависимости от того, что наступит раньше

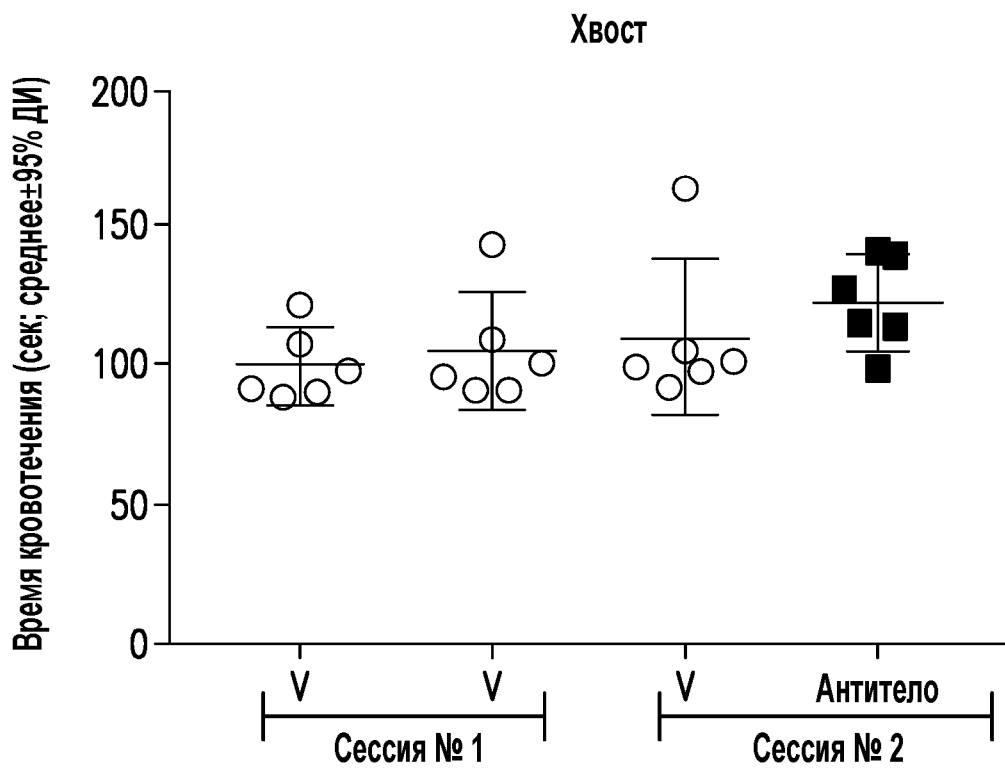
ФИГ. 15



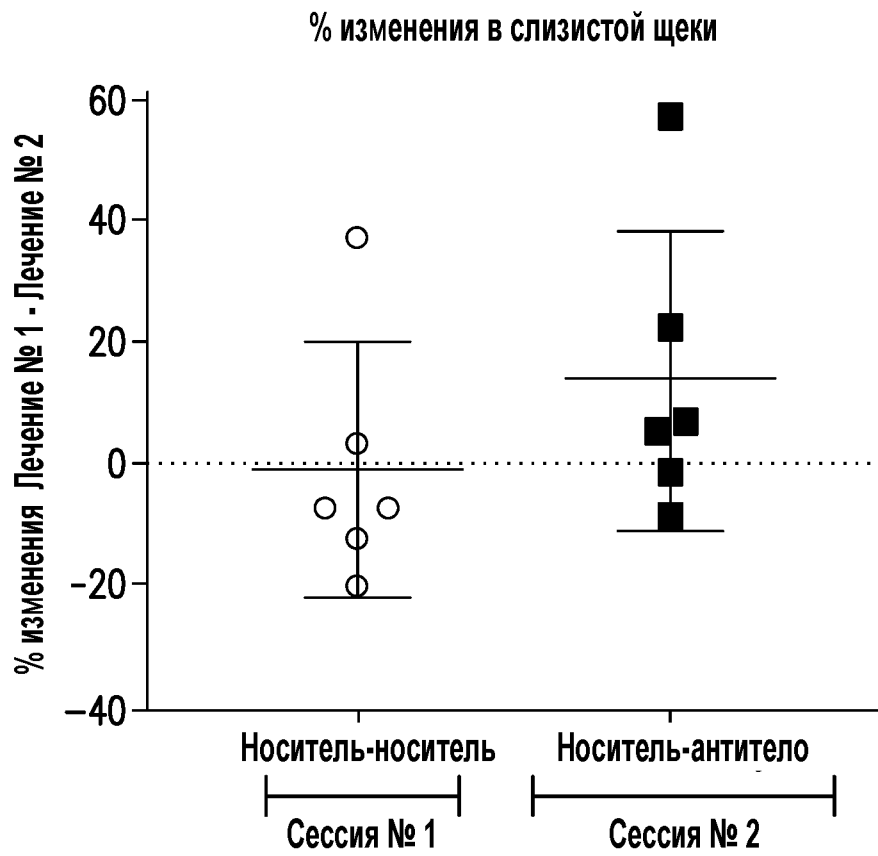
ФИГ. 16А



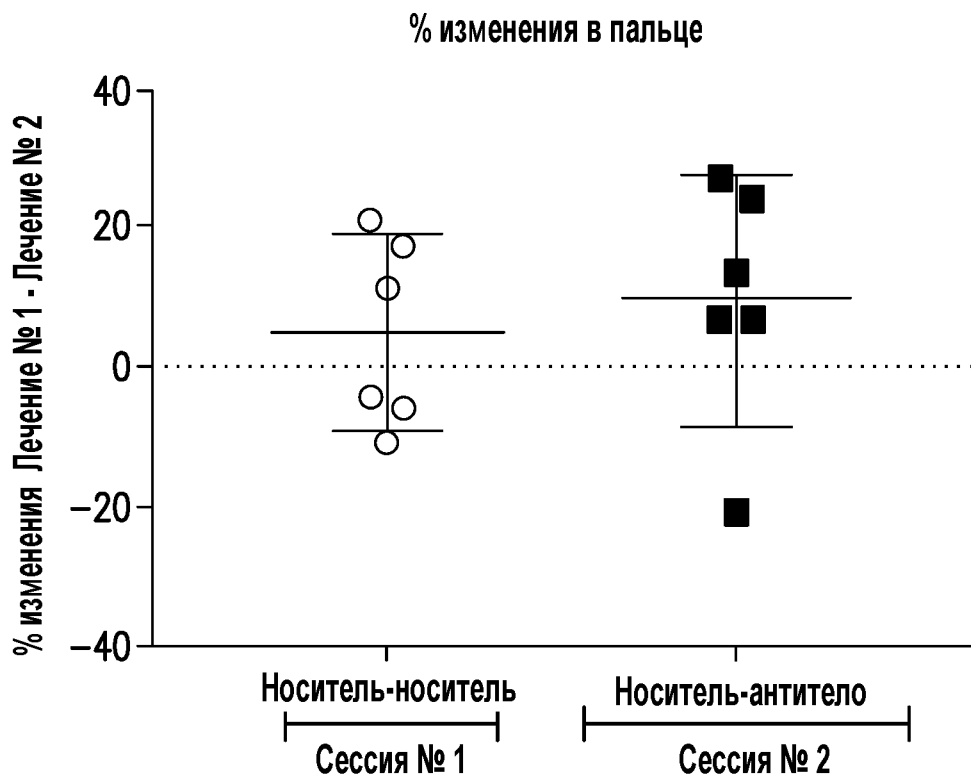
ФИГ. 16В



ФИГ. 16С

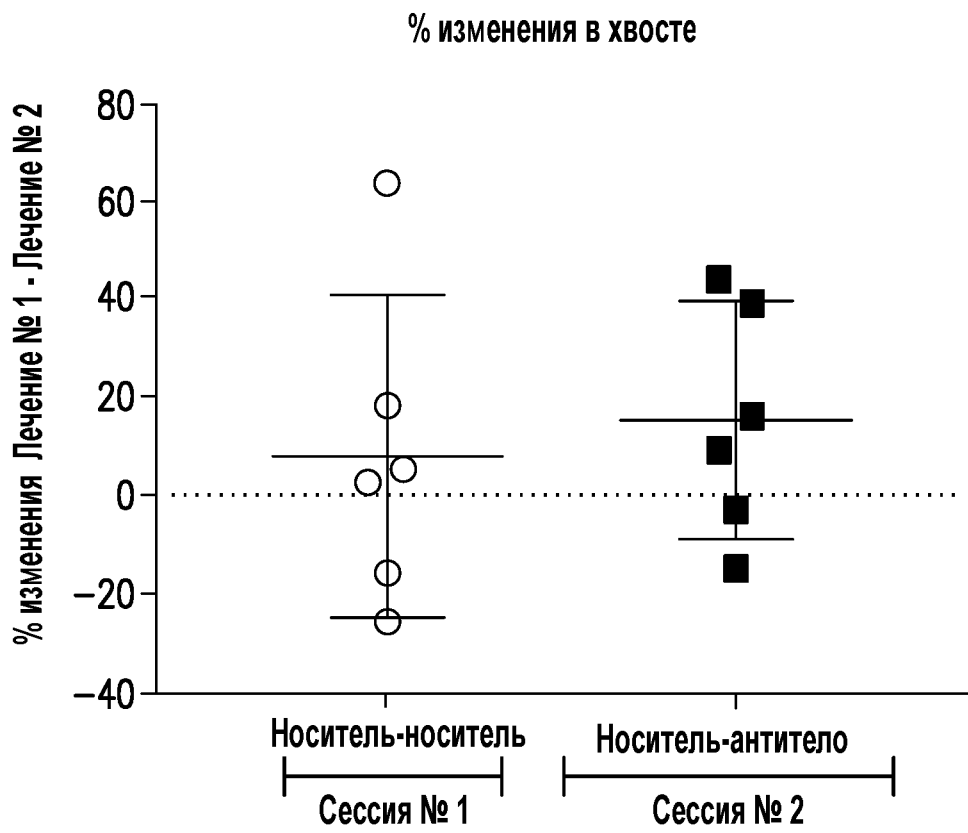


ФИГ. 16D

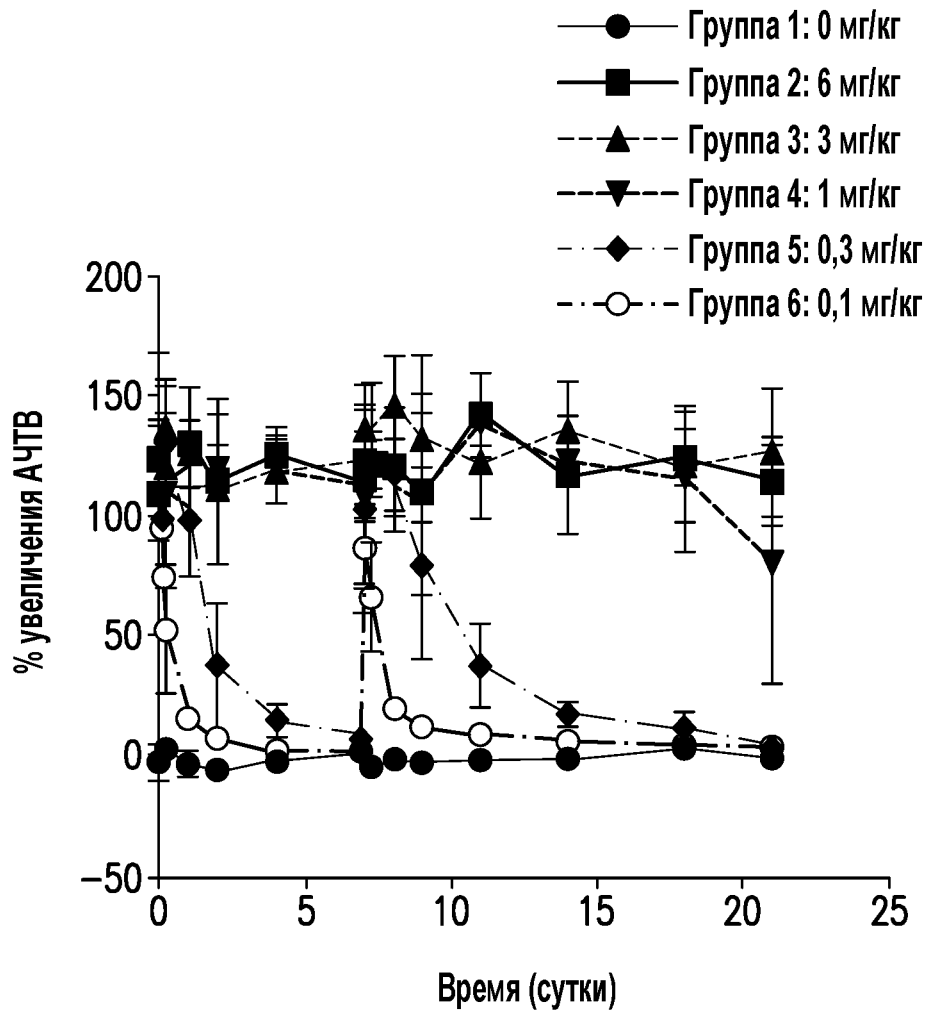


ФИГ. 16Е

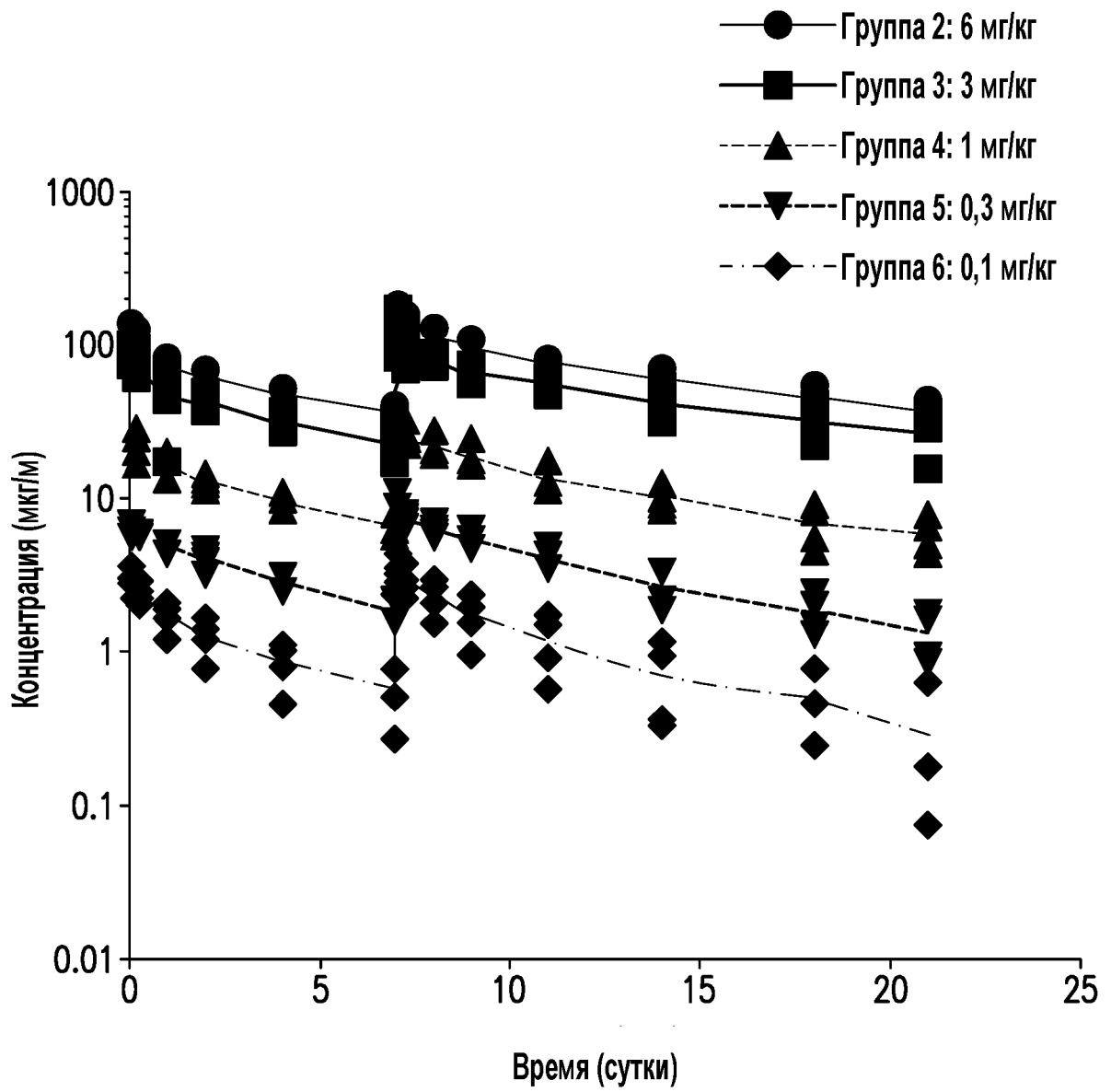




ФИГ. 16F



ФИГ. 17А



ФИГ. 17В