

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391375 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.25

(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.08

---

(54) ПОЛИПЕПТИДНЫЕ КОНСТРУКЦИИ, СЕЛЕКТИВНО СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С CLDN6 И CD3

---

(31) 63/110,817; 63/139,419

(32) 2020.11.06; 2021.01.20

(33) US

(86) PCT/EP2021/080863

(87) WO 2022/096700 2022.05.12

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

(72) Изобретатель:

Дальхофф Кристоф, Раум Тобиас,  
Анлар Йонас, Блюмель Клаудиа,  
Гедтке Ларс, Квалья Зилке,  
Хонер Йонас (DE), Бейлис Джули,  
Фам Элизабет Данг, Муравски  
Кристофер М., Альба Бенджамин М.  
(US)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к полипептиду или полипептидной конструкции, содержащим домен, который связывается с клаудином 6 (CLDN6), и другой домен, который связывается с CD3. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены полинуклеотид, кодирующий конструкцию, вектор, содержащий указанный полинуклеотид, и клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная указанным полинуклеотидом или вектором. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены способ получения конструкции по настоящему изобретению, медицинское применение указанной конструкции и набор, содержащий указанную конструкцию.

---

A1

202391375

202391375

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578028EA/032

### ПОЛИПЕПТИДНЫЕ КОНСТРУКЦИИ, СЕЛЕКТИВНО СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С CLDN6 И CD3

[1] Настоящее изобретение относится к полипептидам/полипептидным конструкциям, содержащим домен, содержащий паратоп, который связывается с клаудином 6 (CLDN6), и другой домен, который содержит паратоп, связывающийся с CD3. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены полинуклеотиды, кодирующие полипептиды/полипептидные конструкции, векторы, содержащие указанные полинуклеотиды, и клетки-хозяева, трансформированные или трансфицированные указанными полинуклеотидами или векторами. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены способы получения полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению, пути медицинского применения указанных полипептидов/полипептидных конструкций и наборы, содержащие указанные конструкции.

#### Предпосылки изобретения

[2] Клаудины являются ключевыми структурными и функциональными компонентами плотных контактов эпителия, расположенных между двумя смежными клетками, которые регулируют проницаемость между клетками, поддерживают гомеостаз ионов и обеспечивают клеточную адгезию и полярность. Клаудины представляют собой четырехпроходные трансмембранные белки массой 22-27 кДа, которые мультимеризуются в пределах или вдоль клеточных мембран, образуя защитный барьер. Сообщалось о 24 белках-клаудинах, которые отличаются с точки зрения своей локализации и экспрессии в тканях и своими взаимодействиями с другими белками.

[3] Клаудин 6 (CLDN6) первоначально был идентифицирован при поиске сходства с другими генами и белками, принадлежащими к семейству генов и белков клаудинов (Morita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 511-516, 1999). Экспрессия мРНК клаудина 6 выявлялась только в эмбриональных тканях и не выявлялась во взрослых тканях. Впоследствии экспрессия мРНК и белка выявлялась в различных опухолях и линиях опухолевых клеток. В соответствии с этим обнаружением клаудин 6 рассматривается как раково-эмбриональный трансмембранный белок, который отсутствует в нормальных тканях взрослого человека. Экспрессия CLDN6 аномально активируется при различных типах рака, таких как рак яичника, легкого, желудка, молочной железы, герминогенный рак и виды педиатрического рака (Stadler et al., Oncoimmunology 2016, Vol.5, No. 3, e1091555 и цитируемые в нем литературные источники, например, Mücke et al., Int. J. Cancer 2014:2206-14, Rendón-Huerta et al., J. Gastrointest. Cancer 2010; 41: 52-59; Ushiku et al., Histopathology 2012, 61:1043-56); Ben-David et al., Nat. Commun. 2013; 4:1992; Birks et al., BRAIN PATHOL. 2010; 20:140-50), Sullivan et al., Am. J. Surg. Pathol. 2012; 36:73-80).

[4] CLDN6 представляет собой белок из 220 аминокислот с двумя внеклеточными

петлями (ECL), который характеризуется существенной идентичностью последовательности с CLDN9, где только три аминокислотных остатка отличаются в двух ECL.

[5] Наличие экспрессии CLDN6 в нескольких типах опухолей в сочетании с ограниченной развитием плода экспрессией в нормальных тканях привел к рассмотрению CLDN6 в качестве терапевтической мишени при различных типах рака, например, при раке яичника и немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), а также при других показаниях.

[6] Рак яичника и NSCLC остаются показаниями с высокой неудовлетворенной медицинской потребностью.

[7] Рак яичника является седьмым по распространенности видом рака во всем мире. В 2018 г. во всем мире было зарегистрировано 295414 новых случаев и 184799 смертельных исходов при более высокой смертности в странах Северного полушария, чем в Азии или Африке. (Bray et al., CA Cancer J Clin 2018). Типичная терапия первой линии включает хирургическое вмешательство и комбинированную химиотерапию, которая предусматривает препараты платины и паклитаксел или доцетаксел. Относительно недавно в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии первой линии были одобрены антитело к VEGF бевацизумаб и ингибиторы PARP. Однако, несмотря на первоначальный ответ, до 70% пациентов испытывают рецидив заболевания вследствие развития химиорезистентности и/или ускользания опухоли от иммунного надзора. Опухоли яичников характеризуются высокоиммуносупрессивным микроокружением опухоли; хотя существуют свидетельства того, что опухоли яичников могут быть иммуногенными, средства терапии, направленные на контрольные точки иммунного ответа, которые изменили стандарт лечения других типов солидных опухолей, показали ограниченную устойчивость действия при раке яичника (Rodriguez et al., Cancers 2018). Несмотря на переход множества новых видов терапии и их комбинаций к клиническим испытаниям при раке яичника, показатель 5-летней выживаемости остается низким, и сохраняется острая потребность в видах терапии, которые могут обеспечить устойчивый ответ.

[8] Рак легкого представляет собой один из наиболее распространенных видов рака во всем мире: в 2018 г. сообщалось о более чем 2 миллионах новых случаев и 1,7 миллиона смертельных исходов (Bray et al., CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018). Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет большинство (85%) случаев рака легкого и часто ассоциирован с курением и воздействием факторов окружающей среды, таких как асбест (Zappa and Mousa, Transl Lung Cancer Res 2016). Рекомендуемой терапией первой линии для NSCLC является блокада контрольных точек иммунного ответа с помощью двухкомпонентной химиотерапии препаратами платины для пациентов, опухоли которых экспрессируют PD-L1, хотя направленная терапия может быть предпочтительнее для первоначального лечения опухолей с драйверными мутациями (Ettinger et al., JNCCN, 2019). Хотя эти достижения являются многообещающими и в случае блокады контрольных точек иммунного ответа обеспечивали долгосрочный

устойчивый ответ у некоторых пациентов (Santini and Hellman, Cancer J 2018), для лечения большинства пациентов необходима дополнительная оценка иммунотерапевтических комбинаций и разработка дополнительных новых видов терапии.

[9] Таким образом, для лечения рака яичника и/или NSCLC, и особенно любого типа рака, который характеризуется экспрессией CLDN6, более конкретно для лечения пациентов с раком во второй или более высокой линии терапии, как, например, пациентов, которые ранее получали химиотерапию или иммунотерапию и у которых имеется рецидив заболевания, по-прежнему необходимы новые виды терапии, способные обеспечивать устойчивый ответ у более крупной популяции пациентов.

[10] Биспецифические (и полиспецифические) конструкции, содержащие один антигенсвязывающий (точнее эпитопсвязывающий) домен, который связывается с CD3 на Т-клетке, и один антигенсвязывающий (точнее эпитопсвязывающий) домен, который связывается с белком, экспрессируемым на клетке-мишени, непосредственно соединяют Т-клетки с клетками-мишенями для индуцирования перенаправленного лизиса, опосредованного Т-клетками. Данный механизм действия отличается от химиотерапии, направленной терапии и других видов иммунотерапии тем, что он может работать с любыми CD3-положительными Т-клетками, независимо от костимулирующего активирующего сигнала (Klinger et al., Immunol Reviews 2016).

[11] Экспрессия CLDN6 на клеточной поверхности герминогенных опухолей, раковых опухолей яичников и немелкоклеточных раковых опухолей легких обеспечивает основу для нацеливания на эти типы опухолей с помощью полипептидов/полипептидных конструкций CLDN6 x CD3. Кроме того, полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6 x CD3 обладают способностью нацеливаться на дополнительные типы опухолей, которые экспрессируют CLDN6, и в частности на любой тип раковой опухоли, которая экспрессирует CLDN6, более конкретно для лечения пациентов с раком во второй или более высокой линии терапии, как, например, пациентов, которые ранее получали химиотерапию или иммунотерапию и у которых имеется рецидив заболевания.

#### **Подробное описание изобретения**

[12] В настоящем изобретении предусмотрены новые полипептиды/полипептидные конструкции в виде соединений, которые селективно и предпочтительно специфично связываются с CLDN6 (SEQ ID NO: 1) или любыми его изоформами, композиции, содержащие такие соединения, способы лечения и предупреждения неопластических заболеваний с применением раскрытых в данном документе продуктов, наборы, содержащие раскрытые в данном документе продукты, продукты для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при лечении и предупреждении неопластических заболеваний. Аминокислотная последовательность CLDN6 человека и связанная с ней информация могут быть найдены в базе данных UniProt под номером доступа P56747.

#### **Соединения по настоящему изобретению**

[13] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены

полипептид/полипептидная конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6 (SEQ ID NO: 1 или его фрагмент или вариант аминокислотной последовательности) на поверхности клетки-мишени, и домен, который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, или состоящие из них, при этом связывание с обоими из CLDN6 и CD3 обеспечивает возможность активации Т-клеток. Связывание полипептидной конструкции согласно настоящему изобретению обеспечивает привлечение Т-клеток, т. е. связывание с CD3, и приводит Т-клетку и клетку-мишень в тесный контакт, обеспечивая возможность индуцирования активированными Т-клетками цитотоксических/цитолитических механизмов, приводящих к разрушению клетки-мишени (Т-клеточно-зависимая цитотоксичность).

[14] Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены полипептид/полипептидная конструкция, содержащие домен, который содержит паратоп (т. е. антигенсвязывающий домен, более конкретно эпитопсвязывающую структуру), который связывается с CLDN6, или состоящие из него, где домен, содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению, необязательно способен связывать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и при этом они связываются с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1). Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены полипептид/полипептидная конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6, или состоящие из него, где домен необязательно способен связывать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и при этом они связываются с областями E1A и/или E2B, где последовательности, соответствующие областям E1A и/или E2B этих петель, приведены под SEQ ID NO: 9 и 10.

[15] В вариантах осуществления настоящего изобретения полипептид/полипептидная конструкция, содержащие домен, который содержит паратоп (т. е. антигенсвязывающий домен, более конкретно эпитопсвязывающую структуру), который связывается с CLDN6, или состоящие из него, где домен, содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению, необязательно способен связывать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, связываются с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1) и не связываются с аминокислотами 138-150 CLDN6, приведенного под SEQ ID NO: 1. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения полипептид/полипептидная конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6, или состоящие из него, связываются с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1) и не связываются с аминокислотами 138-150 CLDN6, приведенного под SEQ ID NO: 1.

[16] Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который содержит паратоп (т. е. антигенсвязывающий домен, более конкретно эпитопсвязывающую структуру), который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты

внеклеточной петли 1 (ECL1) CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты 29-39 из SEQ ID NO: 1, и/или содержащей аминокислоты внеклеточной петли 2 (ECL2) CLDN6, соответствующие аминокислотам 151-160 из SEQ ID NO: 1, на поверхности клетки-мишени, или состоящие из него. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты внеклеточной петли 1 (ECL1) CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты 29-39 из SEQ ID NO: 1, и/или содержащей аминокислоты внеклеточной петли 2 (ECL2) CLDN6, соответствующие аминокислотам 151-160 из SEQ ID NO: 1, на поверхности клетки-мишени, или состоящие из него.

[17] Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, определенные в любом из предыдущих абзацев, содержащие другой домен, который содержит паратоп (т. е. антигенсвязывающую структуру (эпитопсвязывающую структуру)), который распознает внеклеточный эпитоп  $\epsilon$ -цепи CD3 (предпочтительно  $\epsilon$ -цепи CD3 человека и макака) и/или связывается с ним, и домен, который удлиняет период полувыведения (HLE-домен) полипептида после введения индивидууму, который необязательно содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен CH2 и домен CH3. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, определенные в любом из предыдущих абзацев, содержащие другой домен, который распознает внеклеточный эпитоп  $\epsilon$ -цепи CD3 (предпочтительно  $\epsilon$ -цепи CD3 человека и макака) и/или связывается с ним, и домен, который удлиняет период полувыведения (HLE-домен) полипептида после введения индивидууму, который необязательно содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен CH2 и домен CH3.

[18] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, где домен конструкции иммуноспецифично связывается с эпитопом CLDN6, распознаваемым и/или связываемым паратопом (антигенсвязывающей или эпитопсвязывающей структурой), содержащимся в любой из последовательностей, указанных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), е) и s) являются наиболее предпочтительными:

а) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

б) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

с) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2,



приведенную под SEQ ID NO: 182, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 183, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 184, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 185, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 186;

n) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200;

o) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 209, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 210, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 211, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 212, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 213, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 214;

p) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 223, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 224, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 225, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 226, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228;

q) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256,

s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270, и

t) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 680, CDR-H2, приведенную под любым из SEQ ID NO: 681, 682 или 683, и CDR-H3, приведенную под любым из SEQ ID NO: 684, 685, 686 или 687, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под любым из SEQ ID NO: 688 или 689, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 690, и CDR-L3, приведенную под любым из SEQ ID NO: 691, 692, 693 или 694, и любой возможной комбинации CDR тяжелой и легкой цепей, описанных в данном документе.

[19] Конструкции из предыдущего абзаца соответственно предпочтительно содержат по меньшей мере один домен, содержащий паратоп, связывающий CLDN6, как определено в разделах (a)-(s), и необязательно дополнительно содержат домен для CD3, например, конструкции из предыдущего абзаца соответственно предпочтительно связывают CLDN6 и имеют VL и/или VH-области, содержащие CDR, определенные в разделах (a)-(s), и необязательно дополнительно содержат домен для CD3.

[20] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18.

[21] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32. Иными словами, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32.

[22] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-

область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46.

[23] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74.

[24] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200.

[25] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом, содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается (иммуноселективно) с эпитопом, распознаваемым доменом,

содержащим VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242.

[26] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, где:

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноспецифично) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты первой внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 1 (ECL1); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a) до s) ниже, и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноспецифично) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты второй внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 2 (ECL2); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 10, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a) до s) ниже; и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноспецифично) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты ECL1 и ECL2 CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты области эпитопа, содержащей SEQ ID NO: 9 и 10, и необязательно содержит любую из структур, указанных в подпунктах от a) до s) ниже; и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноспецифично) с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или полипептидная конструкция, содержащая паратоп, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и который содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a) до s) ниже:

a) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

b) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

c) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;



n) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200;

o) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 209, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 210, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 211, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 212, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 213, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 214;

p) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 223, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 224, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 225, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 226, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228;

q) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256, и

s) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

[27] Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, где:

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты первой внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 1 (ECL1); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от а) до s) ниже, и/или

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты второй внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 2 (ECL2); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 10, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от а) до s) ниже; и/или

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты ECL1 и ECL2 CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты области эпитопа, содержащей SEQ ID NO: 9 и 10, и необязательно содержит любую из структур, указанных в подпунктах от а) до s) ниже; и/или

домен связывается (иммуноселективно) с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или полипептидная конструкция, содержащие паратоп, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от а) до s) ниже:

а) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

б) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

в) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;

г) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 55, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 56, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 57, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 58, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 59, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 60;

д) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74;

е) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 83, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 84, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 85, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 86, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 87, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 88;

ж) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 97, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 98, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 99, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 100, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 101, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 102;

з) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 111, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 112, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 113, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 114, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 115, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 116;

и) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 125, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 126, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 127, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 128, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 129, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 130;



[28] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, где:

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты первой внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 1 (ECL1); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже, и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты второй внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 2 (ECL2); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 10, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты ECL1 и ECL2 CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты области эпитопа, содержащей SEQ ID NO: 9 и 10, и необязательно содержит любую из структур, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или полипептидная конструкция, содержащие паратоп, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и который содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже:

a-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 11, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 12;

b-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 25, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 26;

c-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 39, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 40;

d-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 53, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 54;

e-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 67, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 68;

f-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 81, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 82;

g-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 95, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 96;

h-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 109, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 110;

i-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 123, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 124;

j-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 137, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 138;

k-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 151, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 152;

l-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 165, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 166;

m-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 179, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 180;

n-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 193, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 194;

o-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 207, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 208;

p-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 221, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 222;

q-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 235, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 236;

r-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 249, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 250; и

s-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 263, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 264.

[29] Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, где:

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты первой внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 1 (ECL1); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже, и/или

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты второй внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 2 (ECL2); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 10, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты ECL1 и ECL2 CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты области эпитопа, содержащей SEQ ID NO: 9 и 10, и необязательно содержит любую из структур, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен связывается (иммуноселективно) с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или полипептидная конструкция, содержащие паратоп, который связывается с CLDN6 на

поверхности клетки-мишени, и содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже:

a-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 11, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 12;

b-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 25, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 26;

c-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 39, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 40;

d-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 53, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 54;

e-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 67, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 68;

f-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 81, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 82;

g-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 95, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 96;

h-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 109, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 110;

i-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 123, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 124;

j-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 137, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 138;

k-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 151, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 152;

l-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 165, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 166;

m-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 179, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 180;

n-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 193, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 194;

o-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 207, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 208;

p-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 221, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 222;

q-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 235, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 236;

r-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 249, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 250; и

s-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 263, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 264.

[30] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, которые конкурируют за связывание с полипептидной конструкцией, содержащей домен или состоящей из него, при этом:

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты первой внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 1 (ECL1); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже, и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты второй внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 2 (ECL2); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 10, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты ECL1 и ECL2 CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты области эпитопа, содержащей SEQ ID NO: 9 и 10, и необязательно содержит любую из структур, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается (иммуноселективно) с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или полипептидная конструкция, содержащие паратоп, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и который содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже:

a-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 11, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 12;

b-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 25, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 26;

c-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 39, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 40;

d-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 53, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 54;

e-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 67, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 68;

f-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 81, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 82;

g-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 95, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 96;

h-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 109, и/или VL-область,

приведенную под SEQ ID NO: 110;

i-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 123, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 124;

j-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 137, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 138;

k-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 151, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 152;

l-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 165, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 166;

m-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 179, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 180;

n-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 193, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 194;

o-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 207, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 208;

p-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 221, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 222;

q-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 235, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 236;

r-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 249, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 250; и

s-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 263, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 264.

[31] Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, которые конкурируют за связывание с полипептидной конструкцией, содержащей домен или состоящей из него, при этом:

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты первой внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 1 (ECL1); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже, и/или

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты второй внеклеточной петли CLDN6 (приведенного под SEQ ID NO: 1), также называемой внеклеточной петлей 2 (ECL2); при этом указанная область эпитопа приведена под SEQ ID NO: 10, и необязательно содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен связывается (иммуноселективно) с областью эпитопа, содержащей аминокислоты ECL1 и ECL2 CLDN6, предпочтительно содержащей аминокислоты области эпитопа, содержащей SEQ ID NO: 9 и 10, и необязательно содержит любую из структур, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже; и/или

домен связывается (иммуноселективно) с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или полипептидная конструкция, содержащие паратоп, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и содержит любую из последовательностей, указанных в подпунктах от a-1) до s-1) ниже:

a-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 11, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 12;

b-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 25, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 26;

c-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 39, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 40;

d-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 53, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 54;

e-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 67, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 68;

f-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 81, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 82;

g-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 95, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 96;

h-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 109, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 110;

i-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 123, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 124;

j-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 137, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 138;

k-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 151, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 152;

l-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 165, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 166;

m-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 179, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 180;

n-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 193, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 194;

o-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 207, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 208;

p-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 221, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 222;

q-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 235, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 236;

r-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 249, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 250; и

s-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 263, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 264.

[32] Кроме того, полипептидная конструкция по настоящему изобретению конкурирует за связывание с конструкцией, содержащей домен, который селективно связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени и который содержит любую из групп последовательностей, указанных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), е) и s) являются особенно предпочтительными, и полипептидная конструкция по настоящему изобретению конкурирует за связывание с конструкцией, содержащей домен, содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который селективно связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени и который содержит любую из групп последовательностей, указанных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), е) и s) являются особенно предпочтительными:

а) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

б) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

с) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;

д) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 55, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 56, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 57, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 58, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 59, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 60;

е) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74;

ф) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 83, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 84, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 85, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 86, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 87, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 88;

г) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 97, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 98, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 99, и VL-



область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256, и

s) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

[33] Кроме того, полипептидная конструкция по настоящему изобретению связывается или конкурирует за связывание с антителом или полипептидной конструкцией, содержащими паратоп (т. е. антигенсвязывающую или эпитопсвязывающую структуру), который (иммуноселективно) связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени и который содержит любую из группы последовательностей, и полипептидная конструкция по настоящему изобретению связывается или конкурирует за связывание с антителом или полипептидной конструкцией, которые (иммуноселективно) связываются с CLDN6 на поверхности клетки-мишени и которые содержат любую из группы последовательностей:

a-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 11, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 12;

b-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 25, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 26;

c-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 39, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 40;

d-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 53, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 54;

e-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 67, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 68;

f-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 81, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 82;

g-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 95, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 96;

h-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 109, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 110;

i-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 123, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 124;

j-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 137, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 138;

k-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 151, и/или VL-область,

приведенную под SEQ ID NO: 152;

l-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 165, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 166;

m-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 179, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 180;

n-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 193, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 194;

o-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 207, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 208;

p-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 221, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 222;

q-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 235, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 236;

r-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 249, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 250; и

s-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 263, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 264.

[34] Настоящее изобретение относится к полипептидам/полипептидным конструкциям согласно любому из предыдущих абзацев, где паратоп (т. е. антигенсвязывающая (эпитопсвязывающая) структура), связывающийся с CLDN6, состоит из пары VH- и VL-областей, и полипептидам/полипептидным конструкциям согласно любому из предыдущих абзацев, где домен, связывающийся с CLDN6, состоит из пары VH- и VL-областей, содержащих аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12, SEQ ID NO: 25+26, SEQ ID NO: 39+40, SEQ ID NO: 53+54, SEQ ID NO: 67+68, SEQ ID NO: 81+82, SEQ ID NO: 95+96, SEQ ID NO: 109+110, SEQ ID NO: 123+124, SEQ ID NO: 137+138, SEQ ID NO: 151+152, SEQ ID NO: 165+166, SEQ ID NO: 179+180, SEQ ID NO: 193+194, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 221+222, SEQ ID NO: 235+236, SEQ ID NO: 249+250 или SEQ ID NO: 263+264, или которые конкурируют с полипептидной конструкцией, связывающейся с CLDN6.

[35] Настоящее изобретение относится к полипептидам/полипептидным конструкциям согласно любому из предыдущих абзацев, содержащим аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 257 или SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 274, или состоящим из нее, или которые конкурируют с полипептидной конструкцией, связывающейся с CLDN6.

[36] Настоящее изобретение относится к полипептидам/полипептидным конструкциям согласно любому из предыдущих абзацев, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, приведенных под:

SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24,

SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38,

SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52,

SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 66,

SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 80,

SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94,

SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 108,

SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122,

SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 136,

SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150,

SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163 и SEQ ID NO: 164,

SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178,

SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 192,

SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 и SEQ ID NO: 206,

SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 220,

SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234,

SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247 и SEQ ID NO: 248,

SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261 и SEQ ID NO: 262, и

SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO:



меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность или в по меньшей мере 1000 раз более низкую Т-клеточно-зависимую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с Т-клеточно-зависимой цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1.

[50] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции,

- где домен (содержащий паратоп, т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру) полипептидной конструкции по настоящему изобретению способен связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, и мутантную форму CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует указанную мутантную форму CLDN6, где указанная мутантная форма CLDN6 содержит последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 1, в которой по меньшей мере один из остатков 31, 38 и 39 замещен другим аминокислотным остатком, в частности, где остаток 31 представляет собой R, и/или остаток 38 представляет собой S, и/или остаток 39 представляет собой N, и/или где по меньшей мере один из остатков 31, 38 и 39 замещен другим аминокислотным остатком, в частности, где остаток 156 не представляет собой Q,

- где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) полипептидной конструкции по настоящему изобретению необязательно связывает CD3 (в частности CD3 человека или отличного от человека примата),

- где указанные полипептиды/полипептидные конструкции способны привлекать, активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность, если они (с помощью паратопа (т. е. антигенсвязывающей (эпитопсвязывающей) структуры)) связываются с CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и если дополнительный антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен содержит паратоп, который связывается с CD3, и

- где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), который связывает CLDN6, содержит область CDR3 тяжелой цепи, содержащую последовательность: X1LIVX2APX3 (SEQ ID NO: 667), где X1 представляет собой A либо N; X2 представляет собой V либо E; и X3 представляет собой V либо A,

- где полипептидная конструкция необязательно не связывается селективно с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 и/или CLDN18.1,

- где полипептиды/полипептидные конструкции предпочтительно связываются с

областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1), приведенными под SEQ ID NO: 9 и 10, и

где полипептиды/полипептидные конструкции предпочтительно не связываются с эпитопом, содержащим аминокислоты 138-150 CLDN6 (SEQ ID NO: 1).

[51] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) полипептидной конструкции по настоящему изобретению способен связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, и мутантную форму CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует указанную мутантную форму CLDN6, где указанная мутантная форма CLDN6 содержит последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 1, в которой по меньшей мере один из остатков 31, 38 и 39 замещен другим аминокислотным остатком, в частности, где остаток 31 представляет собой R, и/или остаток 38 представляет собой S, и/или остаток 39 представляет собой N,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) конструкции по настоящему изобретению необязательно связывает CD3 (в частности CD3 человека или отличного от человека примата),

где дополнительно указанные полипептиды/полипептидные конструкции способны привлекать, активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность, если они (например, с помощью паратопа (т. е. антигенсвязывающей (эпитопсвязывающей) структуры)) связываются с CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и если дополнительный антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен (содержит паратоп, который) связывается с CD3, и

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), который связывает CLDN6, содержит область CDR3 тяжелой цепи, содержащую последовательность: DX1LIVX2APX3T (SEQ ID NO: 668), где X1 представляет собой A либо N; X2 представляет собой V либо E; и X3 представляет собой V либо A,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) необязательно не связывается иммуноспецифично или иммуноселективно с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 и/или CLDN18.1,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) полипептидной конструкции по настоящему изобретению необязательно способен связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и связывается с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1).

[52] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции,

где домен указанных полипептидов/полипептидных конструкций (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) способен

связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, и мутантную форму CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует указанную мутантную форму CLDN6, где указанная мутантная форма CLDN6 содержит последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 1, в которой по меньшей мере один из остатков 31, 38 и 39 замещен другим аминокислотным остатком, в частности, где остаток 31 представляет собой R, и/или остаток 38 представляет собой S, и/или остаток 39 представляет собой N,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) конструкции по настоящему изобретению необязательно связывает CD3 (в частности CD3 человека или отличного от человека примата),

где дополнительно указанные полипептиды/полипептидные конструкции способны привлекать, активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность, если они (например, с помощью паратопа (т. е. антигенсвязывающей (эпитопсвязывающей) структуры)) связываются с CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и если дополнительный антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен содержит паратоп, который связывается с CD3, и

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), который связывает CLDN6, содержит область CDR3 тяжелой цепи, содержащую последовательность: DX<sub>1</sub>LIVX<sub>2</sub>APX<sub>3</sub>TRDY<sub>1</sub>Y<sub>1</sub>Y<sub>1</sub>Y<sub>1</sub>Y<sub>1</sub>GMDV (SEQ ID NO: 669), где X<sub>1</sub> представляет собой A либо N; X<sub>2</sub> представляет собой V либо E; и X<sub>3</sub> представляет собой V либо A,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), который связывает CLDN6, необязательно не связывается (иммуноспецифично или иммуноселективно) с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9, CLDN18.1 и/или CLDN18.2,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) полипептидной конструкции по настоящему изобретению необязательно способен связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и связывается с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1). В вариантах осуществления полипептиды/полипептидные конструкции способны связывать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, связываются с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1) и не связываются с аминокислотами 138-150 CLDN6, приведенного под SEQ ID NO: 1.

[53] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции,

где домен указанных полипептидов/полипептидных конструкций (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) способен связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, и мутантную форму CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует указанную мутантную форму CLDN6, где указанная мутантная

форма CLDN6 содержит последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 1, в которой по меньшей мере один из остатков 31, 38 и 39 замещен другим аминокислотным остатком, в частности, где остаток 31 представляет собой R, и/или остаток 38 представляет собой S, и/или остаток 39 представляет собой N,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) конструкции по настоящему изобретению необязательно связывает CD3 (в частности CD3 человека или отличного от человека примата),

где дополнительно указанные полипептиды/полипептидные конструкции способны привлекать, активировать T-клетки и индуцировать T-клеточно-зависимую цитотоксичность, если они (посредством паратопа (т. е. антигенсвязывающей (эпитопсвязывающей) структуры)) связываются с CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, и если дополнительный антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен (содержит паратоп, который) связывается с CD3,

где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), который способен связывать и различать CLDN6 на поверхности клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, содержит фрагмент тяжелой цепи, содержащий область CDR3 тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из группы последовательностей, приведенных под любым из SEQ ID NO: 15, 23, 31, 39, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95, 103, 111, 119, 127, 135, 143 и 151, в частности из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 15, 23, 31 и 47, при этом весьма конкретно область CDR3 тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15 или состоит из нее;

где полипептидная конструкция необязательно не связывается селективно с CLDN2 (SEQ ID NO: 5), CLDN3 (SEQ ID NO: 6), CLDN4 (SEQ ID NO: 7), CLDN9 (SEQ ID NO: 8), CLDN18.1 (SEQ ID NO: 2) и/или CLDN18.2 (SEQ ID NO: 3), и/или

где конструкция связывается с областями E1A и/или E2B CLDN6 (SEQ ID NO: 1) и не связывается с аминокислотами 138-150 CLDN6, приведенного под SEQ ID NO: 1.

[54] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, содержащие домен, который связывается с CLDN6 человека (SEQ ID NO: 1), и домен, который связывается с CD3 человека, и домен, удлиняющий период полувыведения полипептида, как определено во всем описании и формуле изобретения, где домен, который связывается с CLDN6, содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), который содержит область CDR1, приведенную в виде следующей последовательности RASQSVX<sub>1</sub>SX<sub>2</sub>YLA (SEQ ID NO: 695), где X<sub>1</sub> выбран из S и R, предпочтительно S, и где X<sub>2</sub> выбран из S и T, предпочтительно S; и/или область CDR3, приведенную в виде следующей последовательности QQYX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>SPX<sub>3</sub>T (SEQ ID NO: 696), где X<sub>1</sub> выбран из G, D и Q, предпочтительно G, и где X<sub>2</sub> выбран из S, A и T, предпочтительно S, и X<sub>3</sub> выбран из L и I, предпочтительно L. В одном конкретном варианте осуществления полипептиды/полипептидные конструкции имеют VL-цепь, содержащую область CDR1, приведенную под SEQ ID NO: 16, и область CDR3,

приведенную под SEQ ID NO: 18, более предпочтительно в комбинации с областью CDR2 VL, приведенной под SEQ ID NO: 17, дополнительно в частности в комбинации с областями CDR1, CDR2, CDR3 переменного домена тяжелой цепи (VH), приведенными под SEQ ID NO: 13, 14 и/или 15; при этом данные полипептиды/полипептидные конструкции связываются с областями CLDN6, приведенными под SEQ ID NO: 9 и/или 10, как определено в экспериментах по замене доменов (см. раздел "Примеры"). Было обнаружено, что полипептиды или полипептидные конструкции по настоящему изобретению особенно хорошо подходят для проведения различий между CLDN6 и CLDN9 и предпочтительно связываются с клетками с CLDN6, т. е. клетками CHO, трансформированными нуклеиновыми кислотами, кодирующими CLDN6 либо CLDN9, и эффективно уничтожают их *in vitro*. Не только цитотоксическая активность лучше, но и полипептиды или полипептидные конструкции также демонстрируют неожиданно высокую стабильность белка, определенную в тесте термостабильности на основе исследования агрегации методом DLS<sup>°C</sup> при 1 мг/мл, когда они имеют указанные выше CDR. Эти характеристики важны для полипептидов и/или полипептидных конструкций, которые применяются в иммуноонкологических (с привлечением Т-клеток) терапевтических способах и для получения и хранения фармацевтических составов.

[55] В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены полипептиды/полипептидные конструкции, где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)) связывается с CLDN6, как определено в любом из разделов выше, которые дополнительно содержат домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), который связывается с CD3, в частности с CD3-связывающими паратопами, как раскрыто, например, в WO 2019/133961, которые проявляют межвидовую специфичность только для ε-цепи CD3 человека и макака или *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* или *Saimiri sciureus*, но также благодаря распознаванию этого специфического эпитопа (вместо ранее описанных эпитопов для CD3-связывающих средств в биспецифических молекулах, привлекающих Т-клетки) не демонстрируют неспецифическую активацию Т-клеток в той же степени, которая наблюдается для антител, привлекающих Т-клетки, предыдущего поколения. Последовательности CD3-связывающих доменов/паратопов, которые можно использовать в связи с антителами и конструкциями по настоящему изобретению, описаны ниже в соответствующих абзацах.

[56] Преимущественно нацеливание на эпитоп CLDN6, который распознается конструкциями по настоящему изобретению (см. также раздел "Примеры"), обеспечивает следующие преимущества:

(1) иммуносpezifичность/иммуноселективность конструкций CLDN6xCD3 в отношении CLDN9 (примеры 1 и 5) и

(2) неожиданно высокую цитотоксическую активность конструкций CLDN6xCD3 (примеры 4, 6 и 7).

[57] В соответствии с настоящим изобретением полипептиды/полипептидные

конструкции по настоящему изобретению содержат антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), специфично и селективно связывающийся с CD3, который обычно экспрессируется на Т-клетках.

[58] Примеры внеклеточного домена CD3ε, связываемого доменами/паратопами по настоящему изобретению, показаны под SEQ ID NO: 442 и 443 соответственно. Кроме того, примеры аминокислот CD3ε-связывающего домена/паратоба, scFv, содержащих их, VH- и VL-цепей показаны под SEQ ID NO: 444-562, а также, в частности, под SEQ ID NO: 670-678.

[59] Настоящее изобретение также относится к полипептидам согласно любому из предыдущих абзацев, где связывающий домен, связывающийся с внеклеточным эпитопом ε-цепи CD3 человека, содержит VH-область, связанную с VL-областью, или состоит из них, где:

i) VH-область содержит:

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

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

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

ii) где VL-область содержит:

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

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

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

iii) где последовательность CDR из i) и/или ii) содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из X24V или X24F в CDR-H1;

D15 (предпочтительно E), X116A в CDR-H2;

H1 (предпочтительно A или N), X12E, F4 (предпочтительно I) и/или N6 (предпочтительно S или T) в CDR-H3; и

W93 (предпочтительно Y) в CDR-L3.

[60] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут иметь линкеры, пептиды, удлиняющие период полувыведения, и другие структурные компоненты, раскрытые под SEQ ID NO: 563-575 и под SEQ ID NO: 576-666

соответственно. Подробности о функциях этих структур можно найти в таблице "Последовательности" после раздела "Примеры".

[61] Предполагается, что в полипептидах/полипептидных конструкциях в соответствии с настоящим изобретением домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VL-область, выбранную из группы, состоящей из VL-областей, приведенных под соответствующими номерами SEQ ID 444-562 и 677, приведенными в качестве примеров в перечне последовательностей, в частности под номерами SEQ ID 507-512, а также 534-541 и 677.

[62] В другом варианте осуществления в полипептидах/полипептидных конструкциях в соответствии с настоящим изобретением домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 677.

[63] Также предполагается, что в полипептидах/полипептидных конструкциях в соответствии с настоящим изобретением домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VH-область, выбранную из группы, состоящей из VH-областей, приведенных под соответствующими номерами SEQ ID 444-562 и 676, приведенными в качестве примеров в перечне последовательностей, в частности под номерами SEQ ID 513-533 и 676.

[64] В другом варианте осуществления в полипептидах/полипептидных конструкциях в соответствии с настоящим изобретением домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 676.

[65] Более предпочтительно полипептиды/полипептидные конструкции в соответствии с настоящим изобретением, содержащие домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержат VL-область и VH-область, выбранные из группы, состоящей из VL-областей и VH-областей, приведенных под соответствующими номерами SEQ ID, приведенными в качестве примеров в перечне последовательностей, в частности из следующих пар VL-областей и VH-областей, в частности под номерами SEQ ID 507+514, 508+519, 509+521, 510+525, 511+528, 512+532, 534+513, 535+515, 536+516, 537+517, 538+518, 539+520, 540+522 и 541+523, и весьма конкретно из пары VL-областей и VH-областей, в частности под номерами SEQ ID 676+677.

[66] Предпочтительный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 542-562 и SEQ ID NO: 678.

[67] Конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на

поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678.

[68] Конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678, и где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, состоит из пары VH- и VL-областей, содержащих аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12, SEQ ID NO: 25+26, SEQ ID NO: 39+40, SEQ ID NO: 53+54, SEQ ID NO: 67+68, SEQ ID NO: 81+82, SEQ ID NO: 95+96, SEQ ID NO: 109+110, SEQ ID NO: 123+124, SEQ ID NO: 137+138, SEQ ID NO: 151+152, SEQ ID NO: 165+166, SEQ ID NO: 179+180, SEQ ID NO: 193+194, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 221+222, SEQ ID NO: 235+236, SEQ ID NO: 249+250 или SEQ ID NO: 263+264, или конкурирует за связывание с CLDN6 с ними.

[69] Конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678, и где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, состоит из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 257 или SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 274, или конкурирует за связывание с CLDN6 с ними.

[70] Конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678, и где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, приведен под номером SEQ ID, выбранным из группы, включающей SEQ ID NO: 19, 22, 33, 36, 47, 50, 75, 78, 201 и 204, в частности SEQ ID NO: 19 и 22, весьма конкретно SEQ ID NO: 22.

[71] Другой конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на

поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678, и где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, приведен под SEQ ID NO: 22.

[72] Весьма конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, при этом указанный домен содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672, и/или где домен (содержащий паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675, и где домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, приведен в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 22, 36, 50, 78 и 204.

[73] Другой весьма конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, где указанный домен содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672, и/или где домен содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675, и где указанный домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные под SEQ ID NO: 13, 14 и/или 15, и/или где домен (содержащий паратоп) содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 16, 17 и/или 18.

[74] Еще один весьма конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, где указанный домен содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672, и/или где домен содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675, и где указанный домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 27, 28 и/или 29, и/или где домен (содержащий паратоп) содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из

последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 30, 31 и/или 32.

[75] Еще один весьма конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, где указанный домен содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672, и/или где домен содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675, и где указанный домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 41, 42 и/или 42, и/или где домен (содержащий паратоп) содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 44, 45 и/или 46.

[76] Еще один весьма конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, где указанный домен содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672, и/или где домен содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675, и где указанный домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 69, 70 и/или 71, и/или где домен (содержащий паратоп) содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 72, 73 и/или 74.

[77] Еще один весьма конкретный вариант осуществления описанных выше полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением характеризуется наличием домена (содержащего паратоп), который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, где указанный домен содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672, и/или где домен содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675, и где указанный домен (содержащий паратоп (т. е. антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру)), связывающийся с CLDN6, содержит последовательности CDR VH HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под

SEQ ID NO: 195, 196 и/или 197, и/или где домен (содержащий паратоп) содержит последовательности CDR VL LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, приведенные в любой из последовательностей, показанных под SEQ ID NO: 198, 199 и/или 200.

Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения соединений по настоящему изобретению

[78] Во втором аспекте в контексте настоящего изобретения дополнительно предполагается получение полинуклеотида, кодирующего полипептидную конструкцию по настоящему изобретению, приведенную в любом из предыдущих разделов.

[79] В контексте настоящего изобретения также предполагается получение вектора, содержащего полинуклеотид по настоящему изобретению.

[80] Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены клетки-хозяева, трансформированные или трансфицированные полинуклеотидом или вектором по настоящему изобретению.

[81] В контексте настоящего изобретения также предполагается обеспечение способа получения полипептидной конструкции по настоящему изобретению, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии конструкции, и извлечение полученной полипептидной конструкции из культуры.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению

[82] В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие полипептидное соединение по настоящему изобретению или полипептидные соединения, полученные в соответствии со способом по настоящему изобретению.

[83] В рамках указанного аспекта в контексте настоящего изобретения также предполагается, что фармацевтическая композиция является стабильной в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Пути терапевтического применения/способы по настоящему изобретению

[84] В контексте настоящего изобретения дополнительно предполагается получение полипептидных соединений и фармацевтических композиций по настоящему изобретению или полипептидных соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие полипептидные соединения, которые получены в соответствии со способами по настоящему изобретению, для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, выбранного из пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунного нарушения.

[85] В контексте настоящего изобретения дополнительно предполагается обеспечение способа лечения или облегчения пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунного нарушения, включающего стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, полипептидного соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, где соединение

необязательно получено в соответствии со способом по настоящему изобретению.

[86] Заболевание предпочтительно выбрано из группы, включающей различные типы рака, характеризующиеся экспрессией CLDN6, выбранные из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого, рака желудка, рака молочной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака кожи, в частности базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы, злокачественной меланомы, рака головы и шеи, в частности злокачественной плеоморфной аденомы, саркомы, в частности синовиальной саркомы и карциносаркомы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, в частности переходноклеточной карциномы и папиллярной карциномы, рака почки, в частности почечноклеточной карциномы, включая светлоклеточную почечноклеточную карциному и папиллярную почечноклеточную карциному, рака толстой кишки, рака тонкой кишки, включая рак подвздошной кишки, в частности аденокарциномы тонкой кишки и аденокарциномы подвздошной кишки, эмбриональной карциномы яичка, хориокарциномы плаценты, рака шейки матки, рака яичка, в частности семиномы яичка, тератомы яичка и эмбрионального рака яичка, рака матки, герминогенных опухолей, таких как тератокарцинома или эмбриональная карцинома, в частности герминогенных опухолей яичка и их метастатических форм, весьма конкретно герминогенного рака яичка, рака яичника, в частности серозной цистаденокарциномы яичника, и рака матки, такого как эндометриальная карцинома тела матки, рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как аденокарцинома легкого, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, холангиокарциномы, рака пищевода, опухоли Вильмса, рабдоидной опухоли, в частности рака яичника, рака матки и/или рака легкого, и более конкретно серозной цистаденокарциномы яичника, карциносаркомы матки, эндометриальной карциномы тела матки и/или, в частности, плоскоклеточной карциномы легкого и аденокарциномы легкого.

[87] Также предусмотрены пути применения описанных в данном документе соединений для получения лекарственных препаратов для лечения, или предупреждения, или облегчения неопластического заболевания, в частности рака яичника, рака матки и/или рака легкого.

[88] В контексте настоящего изобретения предполагается обеспечение способа лечения или облегчения рака желудочно-кишечного тракта, включающего стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, конструкции, направленной против CLDN6 и CD3.

[89] В контексте настоящего изобретения также предполагается получение полипептидов/полипептидных конструкций, направленных против CLDN6 и CD3, для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при лечении или облегчении, например, рака яичника, рака матки, рака легкого, в частности

рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

#### Наборы по настоящему изобретению

[90] В другом аспекте в контексте настоящего изобретения также предполагается обеспечение набора, содержащего полипептидную конструкцию по настоящему изобретению или полипептидную конструкцию, полученную в соответствии со способом по настоящему изобретению, полинуклеотид по настоящему изобретению, вектор по настоящему изобретению и/или клетку-хозяина по настоящему изобретению.

#### Определения терминов в соответствии с настоящим изобретением

[91] Термин "полипептидная конструкция" (в качестве альтернативы называемая просто "соединение") относится к антигенсвязывающей (или эпитопсвязывающей) молекуле, содержащей домены, которые сами содержат паратопы. В контексте настоящего изобретения полипептидная конструкция понимается как органический полимер, который содержит по меньшей мере одну непрерывную неразветвленную аминокислотную цепь, которая не существует в природе, но была сконструирована. Примером полипептидной конструкции, представляющей собой одиночный полипептид, является молекула ViTE<sup>®</sup>, которая содержит сердцевинную структуру, содержащую по меньшей мере один функциональный домен связывания мишени вместе с по меньшей мере одним полным функциональным CD3-связывающим доменом в одной полипептидной цепи, где эти домены связаны непосредственно гибким пептидом ("линкером") без какого-либо дополнительного вставленного домена, в отличие от XmAb, которые содержат средство, связывающее мишень, и CD3-связывающее средство в разных полипептидных цепях. В контексте настоящего изобретения также предполагается такая полипептидная конструкция, которая содержит более одной аминокислотной цепи. Предпочтительно, чтобы термин "полипептид" использовался в связи с одноцепочечными формами соединений по настоящему изобретению, тогда как "полипептидная конструкция" предпочтительно может быть более подходящей для описания также полипептидов, которые содержат более одной полипептидной цепи, например, две, три или четыре полипептидные цепи. Кроме того, термин "полипептидная конструкция" также подходит для описания соединений по настоящему изобретению, которые содержат одну или несколько составляющих не на основе аминокислот, например, сывороточный альбумин человека и т. д. (HSA). Аминокислотная цепь полипептида обычно содержит по меньшей мере 50 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 100, 200, 300, 400 или 500 аминокислот. Также в контексте настоящего изобретения предполагается, что аминокислотная цепь полимера связана с элементом, который не состоит из аминокислот.

[92] Полипептиды имеют структурные и/или функциональные признаки, в основе которых лежит структура и/или функция антитела, например, полноразмерной молекулы иммуноглобулина. Следовательно, полипептидная конструкция специфично и предпочтительно селективно или иммуноспецифично связывается со своей мишенью или

антигеном, точнее с эпитопом указанной мишени или антигена-мишени, и/или она содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и/или переменную область легкой цепи (VL), которые в естественных условиях встречаются в антителе, или содержит домены, полученные из них. Соответственно, конструкции можно в качестве альтернативы рассматривать как содержащие паратопные структуры (т. е. образующие структуру паратопа) и эпитопсвязывающие структуры, такие как те, которые встречаются в природных антителах или их фрагментах. Полипептидная конструкция в соответствии с настоящим изобретением предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают возможность иммуноспецифичного связывания с мишенью, т. е. паратоп, который иммуноспецифично или иммуноселективно распознает эпитоп в антигене-мишени. Данное минимальное требование, например, может определяться присутствием по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области), предпочтительно всех шести CDR. Следовательно, полипептидная конструкция может характеризоваться наличием трех или шести CDR в одном или обоих связывающих доменах, и специалисту в данной области известно, где (в каком порядке) данные CDR расположены в пределах паратопных связывающих структур. Термин "антигенсвязывающая структура", используемый в данном документе, относится к любому полипептиду, который содержит антигенсвязывающую структуру, или к любой молекуле, обладающей активностью связывания с антигеном. Пептид и белок не ограничиваются полученными из живого организма, и, например, они могут быть полипептидами, полученными из искусственно разработанной последовательности. Они также могут представлять собой любой встречающийся в природе полипептид, синтетический полипептид, рекомбинантный полипептид и т. п. Поскольку антигенсвязывающая структура в соответствии с настоящим изобретением специфично связывается с частями антигена, т. е. она специфично связывается с эпитопом, антигенсвязывающая (эпитопсвязывающая) структура также может быть определена как "паратопная структура". Соответственно, полипептиды/полипептидные конструкции в соответствии с настоящим изобретением также могут быть определены как домен, содержащий паратоп, который предпочтительно иммуноспецифично или иммуноселективно связывается с антигеном-мишенью/эпитопом-мишенью, и дополнительный паратопный домен, который предпочтительно иммуноспецифично или иммуноселективно связывается с дополнительным антигеном-мишенью/эпитопом-мишенью молекулы CD3, как определено в данном документе. Таким образом, всякий раз, когда настоящее описание относится к домену конструкции или молекулы по настоящему изобретению, конструкция содержит по меньшей мере одну паратопную структуру (или паратоп), связывающую CLDN6, как определено в данном документе, в частности, в соответствии с любым из пунктов прилагаемой формулы изобретения, и дополнительную паратопную структуру, связывающую CD3, как определено в данном документе.

[93] Термин "антитело", используемый в соответствии с настоящим изобретением,

включает полноразмерные антитела, также включая антитела верблюдовых и другие иммуноглобулины, полученные с помощью способов или процессов биотехнологии или белковой инженерии. Данные полноразмерные антитела могут представлять собой, например, моноклональные, рекомбинантные, химерные, деиммунизированные, гуманизированные и человеческие антитела, а также антитела других биологических видов, как, например, мыши, хомяка, кролика, крысы, козы или отличных от человека приматов.

[94] "Полипептиды/полипептидные конструкции" по настоящему изобретению могут также содержать структуру полноразмерного иммуноглобулина, встречающуюся в природе. Например, они могут содержать (по меньшей мере) две полноразмерные тяжелые цепи антитела и две полноразмерные легкие цепи антитела. Однако, с учетом того, что полипептиды/полипептидные конструкции в соответствии с настоящим изобретением содержат один домен, содержащий паратоп, связывающийся с CLDN6, и другой домен, содержащий паратоп, связывающийся с CD3, они не встречаются в природе, и их функция заметно отличается от функции встречающихся в природе продуктов. Следовательно, полипептид или полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляет собой искусственную "гибридную" молекулу, содержащую различные связывающие домены с различной специфичностью и/или селективностью.

[95] Как указано выше, полипептиды по настоящему изобретению могут содержать более одной полипептидной цепи, т. е. полипептиды, содержащие две или более полипептидные цепи, также являются объектом настоящего изобретения, в частности полипептиды, образующие трехмерную белковоподобную структуру, которая обеспечивает возможность иммуноспецифичного связывания с CLDN6 и CD3. Таким образом, определение термина "полипептидная конструкция" включает молекулы, состоящие только из одной полипептидной цепи, а также молекулы, состоящие из двух, трех, четырех или более полипептидных цепей, при этом данные цепи могут быть идентичными (гомодимеры, гомотримеры или гомоолигомеры) либо различными (гетеродимер, гетеротример или гетероолигомер). Примеры вышеуказанных антител и их фрагментов, вариантов, производных и конструкций, полученных из них, описаны, среди прочего, в Harlow and Lane, *Antibodies: A laboratory manual*, CSHL Press (1988); Kontermann and Dübel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010; и Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009.

[96] "Полипептиды/полипептидные конструкции" по настоящему изобретению также могут содержать фрагменты полноразмерных антител, такие как VH, VNH, VL, (s)dAb, Fv, легкая цепь (VL-CL), Fd (VH-CH1), тяжелая цепь, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или "rIgG" ("полуантитело", состоящее из тяжелой цепи и легкой цепи). Полипептиды/полипептидные конструкции в соответствии с настоящим изобретением также могут содержать модифицированные фрагменты антител, также называемые вариантами антител или производными антител. Примеры включают без ограничения scFv, ди-scFv или би(с)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежку, scFab, Fab<sub>2</sub>, Fab<sub>3</sub>, диатела,

одноцепочечные диатела, тандемные диатела (TandAb), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, "миниантитела", проиллюстрированные структурой, которая является следующей: (VH-VL-CH3)<sub>2</sub>, (scFv-CH3)<sub>2</sub>, ((scFv)<sub>2</sub>-CH3+CH3), ((scFv)<sub>2</sub>-CH3) или (scFv-CH3-scFv)<sub>2</sub>, мультиантитела, такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как наноантитела или антитела с одним переменным доменом, содержащие только одну переменную область, которая может представлять собой VH, V<sub>H</sub> или VL, которая селективно и предпочтительно специфично связывается с антигеном или мишенью независимо от других переменных областей или доменов. Дополнительными возможными форматами полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением являются кросс-антитела, максиантитела, конструкции с гетеро-Fc, конструкции с моно-Fc и конструкции на основе scFc. Примеры этих форматов будут описаны в данном документе ниже.

[97] Кроме того, определение термина "полипептидная конструкция" включает двухвалентные и поливалентные/мультивалентные полипептиды/полипептидные конструкции, а также биспецифические и полиспецифические/мультиспецифические полипептиды/полипептидные конструкции, которые селективно и предпочтительно специфично связываются с двумя, тремя или более антигенными структурами (эпитопами) посредством отдельных связывающих доменов. Полипептидная конструкция может иметь больше валентностей связывания, чем специфичностей, например, в случае, когда она имеет два связывающих домена для одной мишени (CLDN6) и один связывающий домен для другой мишени (CD3), или наоборот, в каком-либо случае полипептидная конструкция является трехвалентной и биспецифической. В целом, предусматривается, что термин "биспецифический" означает, что полипептидная конструкция связывается с (по меньшей мере) двумя разными антигенами, такими как CLDN6 и CD3.

[98] В связи с настоящим изобретением термины "паратоп", "антигенсвязывающий домен", "эпитопсвязывающий домен", "связывающий домен" или "домен, который связывается с..." характеризуют домен конструкции, который селективно и предпочтительно специфично или иммуноспецифично связывается с эпитопом/взаимодействует с эпитопом/распознает эпитоп в мишени или антигене (в данном документе: CLDN6 в случае первого домена и CD3 в случае второго домена). В связи с настоящим изобретением термины "связывающий домен", или "домен, который связывается с...", или "домен", в той степени, в которой они относятся к описанным в данном документе "конструкциям", характеризуют домен конструкции, который иммуноспецифично связывается с эпитопом/взаимодействует с эпитопом/распознает эпитоп (т. е. взаимодействует селективно с определенными аминокислотами) в мишени или антигене. В основе структуры и функции первого домена (связывания с антигеном-мишенью) и предпочтительно также структуры и/или функции второго домена (связывания с CD3) лежит/лежат структура и/или функция антитела, например, полноразмерного полипептида иммуноглобулина. Следовательно, "связывающий домен"

или "домен, который связывается с..." может предусматривать минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают возможность иммуноспецифичного связывания мишени. Данное минимальное структурное требование для первого домена, например, может определяться присутствием по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области), предпочтительно всех шести CDR. Предполагается, что второй домен также предусматривает данное минимальное структурное требование к антителу, которое обеспечивает возможность иммуноспецифичного связывания мишени. Более предпочтительно второй домен также содержит по меньшей мере три CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области) и/или три CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области), предпочтительно все шесть CDR. "Домен, который связывается с" (или "связывающий домен"), как правило, может содержать переменную область легкой цепи антитела (VL) и переменную область тяжелой цепи антитела (VH); однако он не обязательно должен содержать их обе, но может содержать только одну из VH или VL. Fd-фрагменты, например, зачастую в некоторой степени сохраняют антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Термины "паратоп", "антигенсвязывающая структура" и "эпитопсвязывающая структура", используемые в данном документе, относятся также к части антитела (или молекулы в соответствии с настоящим изобретением), которая содержит область, которая специфично связывается со всем антигеном или его участком или его частью и является комплементарной им, т. е. антитело может связываться только с конкретной частью антигена. Конкретная часть называется "эпитопом". Антигенсвязывающий домен может быть получен из одного или нескольких переменных доменов антитела. Антигенсвязывающие домены предпочтительно содержат переменную область антитела, которая содержит как переменную область легкой цепи антитела (VL), так и переменную область тяжелой цепи антитела (VH). Такие предпочтительные антигенсвязывающие домены включают, например, "одноцепочечный Fv (scFv)", "одноцепочечное антитело", "Fv", "одноцепочечный Fv2 (scFv2)", "Fab" и "F(ab')<sub>2</sub>". "Паратоп" также может характеризоваться наличием специфических аминокислот, которые химически взаимодействуют со специфическими аминокислотами со стороны эпитопа (антигена/мишени).

[99] Примеры формата "домена, который связывается с", "домена, содержащего паратоп" (или "связывающего домена", "антигенсвязывающей структуры", "эпитопсвязывающей структуры") включают без ограничения полноразмерные антитела, фрагменты полноразмерных антител (такие как VH, VHH, VL), (s)dAb, Fv, легкую цепь (VL-CL), Fd (VH-CH1), тяжелую цепь, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или "rIgG" ("полуантитело"), варианты или производные антител, такие как scFv, ди-scFv или би(с)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежку, scFab, Fab2, Fab3, диатела, одноцепочечные диатела, тандемные диатела (TandAb), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, "миниантитела" (выбранные из таких форматов, как (VH-VL-CH3)<sub>2</sub>, (scFv-CH3)<sub>2</sub>, ((scFv)<sub>2</sub>-CH3+CH3)), ((scFv)<sub>2</sub>-CH3) или (scFv-

СНЗ-scFv)<sup>2</sup>, мультиантитела, такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как наноантитела или антитела с одним переменным доменом, содержащие только одну переменную область, которая может представлять собой V<sub>H</sub>H, V<sub>H</sub> или V<sub>L</sub>. Дополнительные примеры формата "домена, который связывается с" (или "связывающего домена") включают: (1) фрагмент или вариант антитела, содержащий V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub> и C<sub>H</sub>1 (такой как Fab); (2) фрагмент или вариант антитела, содержащий два связанных Fab-фрагмента (такой как F(ab')<sub>2</sub>); (3) фрагмент или вариант антитела, содержащий V<sub>H</sub> и C<sub>H</sub>1 (такой как F<sub>d</sub>); (4) фрагмент или вариант антитела, содержащий V<sub>L</sub> и C<sub>L</sub> (такой как легкая цепь); (5) фрагмент или вариант антитела, содержащий V<sub>L</sub> и V<sub>H</sub> (такой как F<sub>v</sub>); (5) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который имеет V<sub>H</sub>-домен; (6) вариант антитела, содержащий по меньшей мере три выделенные CDR тяжелой и/или легкой цепей; и (7) одноцепочечный F<sub>v</sub> (scFv). Примеры вариантов осуществления конструкций или связывающих доменов в соответствии с настоящим изобретением описаны, например, в WO 00/006605, WO 2005/040220, WO 2008/119567, WO 2010/037838, WO 2013/026837, WO 2013/026833, US 2014/0308285, US 2014/0302037, WO 2014/144722, WO 2014/151910 и WO 2015/048272. В контексте настоящего изобретения под паратопом понимают антигенсвязывающий участок, который представляет собой часть описанного в данном документе полипептида и который распознает антиген и связывается с ним. Паратоп обычно представляет собой небольшую область, содержащую приблизительно по меньшей мере 5 аминокислот. Паратоп, как понимают в данном документе, обычно содержит части последовательностей тяжелой (V<sub>H</sub>) и легкой цепей (V<sub>L</sub>), полученных из антитела. В каждом связывающем домене полипептида в соответствии с настоящим изобретением предусмотрен паратоп, содержащий набор из 6 областей, определяющих комплементарность (CDR-петель), по три из которых содержатся соответственно в последовательностях V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, полученных из антитела.

[100] Для соединений, в частности для конструкций по настоящему изобретению, предполагается, что а) конструкция представляет собой одноцепочечный полипептид или одноцепочечную конструкцию, б) первый домен представлен в формате scFv, в) второй домен представлен в формате scFv, г) первый и второй домены соединены посредством линкера, предпочтительно пептидного линкера, более предпочтительно глицин-серинового линкера, и/или е) конструкция содержит домен, обеспечивающий удлиненный период полувыведения из сыворотки крови, такой как домен на основе Fc или сывороточный альбумин человека (HSA). В последнем случае предпочтительным является вариант осуществления, в котором термин "полипептидная конструкция" ясно указывает на то, что она содержит более одной пептидной цепи.

[101] Конструкции по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой "конструкции, полученные *in vitro*" и/или "рекомбинантные конструкции". В контексте настоящего изобретения термин "полученный *in vitro*" относится к конструкции согласно приведенному выше определению, в которой весь связывающий домен или переменная область или их часть (например, по меньшей мере одна CDR) получены

путем отбора без использования иммунных клеток, например, с помощью фагового дисплея *in vitro*, на белковом чипе или с помощью любого другого способа, при котором аминокислотные последовательности-кандидаты можно тестировать в отношении их способности связываться с антигеном. Таким образом, данный термин предпочтительно исключает последовательности, полученные исключительно за счет геномной перестройки в иммунной клетке животного. Предполагается, что первый и/или второй домен конструкции получают или можно получить с помощью способов фагового дисплея или скрининга библиотек, а не путем пересадки последовательностей CDR из предсуществующего (моноклонального) антитела на остов. "Рекомбинантная конструкция" представляет собой конструкцию, созданную или полученную с помощью (среди прочего) технологии рекомбинантной ДНК или генной инженерии.

[102] Предполагается, что конструкции по настоящему изобретению являются моноклональными. Используемые в данном документе полипептиды или конструкции, которые обозначены как "моноклональные" (mAb), получены из популяции практически однородных антител/конструкций, т. е. отдельные антитела/конструкции, содержащиеся в популяции, являются идентичными (в частности, с точки зрения их аминокислотной последовательности), за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, вариантов изомеризации, амидирования), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела/конструкции являются высокоспецифичными, будучи направленными против одного эпитопа в пределах антигена, в отличие от препаратов на основе поликлональных антител, которые, как правило, содержат разные антитела, направленные против разных детерминант (или эпитопов). Помимо их специфичности, преимущество моноклональных антител заключается в том, что они синтезируются гибридной культурой, следовательно, они не загрязнены другими иммуноглобулинами. Определение "моноклональное" указывает на природу антитела/конструкции как полученных из практически однородной популяции антител, и его не следует толковать как требующее получения антитела с помощью какого-либо конкретного способа.

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

[104] Гибридомы затем можно подвергать скринингу с применением стандартных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и анализ поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore™), для идентификации одной или

нескольких гибридом, продуцирующих антитело, которое селективно и предпочтительно специфично или иммуноспецифично связывается с определенным антигеном. В качестве иммуногена можно применять любую форму соответствующего антигена, например, рекомбинантный антиген, встречающиеся в природе формы, любые его варианты или фрагменты, а также его антигенный пептид. Поверхностный плазмонный резонанс, используемый в системе VIAcore™, можно применять для повышения эффективности представленных на фаге антител/конструкций, которые связываются с эпитопом антигена-мишени (Schier, *Human Antibodies Hybridomas* 7 (1996), 97-105; Malmborg, *J. Immunol. Methods* 183 (1995), 7-13).

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

[106] В дополнение к применению дисплейных библиотек соответствующий антиген можно применять для иммунизации отличного от человека животного, например, грызуна (такого как мышь, хомяк, кролик или крыса). В одном варианте осуществления отличное от человека животное содержит по меньшей мере часть гена иммуноглобулина человека. Например, можно создавать линии мышей с дефицитом продуцирования мышинных антител, имеющих крупные фрагменты локусов генов Ig (иммуноглобулинов) человека. С помощью гибридомной технологии можно получать и отбирать антигенспецифичные моноклональные антитела, получаемые из генов, с требуемой специфичностью. См., например, Xenomouse™, Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096 и WO 96/33735.

[107] Моноклональное антитело также можно получать из отличного от человека животного, а затем модифицировать, например, гуманизировать, деиммунизировать, делать химерным и т. д., с применением методик рекомбинантной ДНК, известных из уровня техники. Примеры модифицированных конструкций или связывающих доменов включают в себя гуманизированные варианты антител/конструкций, не являющихся человеческими, подвергнутые "созреванию аффинности" конструкции или связывающие домены (см., например, Hawkins et al. *J. Mol. Biol.* 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., *Biochemistry* 30, 10832-10837 (1991)) и варианты или мутантные формы антител с измененной(измененными) эффекторной(эффекторными) функцией(функциями) (см., например, патент США 5648260, Kontermann and Dübel (2010), в указанной работе, и Little (2009), в указанной работе).

[108] В иммунологии созревание аффинности представляет собой процесс, благодаря которому В-клетки продуцируют антитела с повышенной аффинностью к антигену в ходе иммунного ответа. При повторных воздействиях того же антигена организм-хозяин будет продуцировать антитела с постепенно возрастающей аффинностью. Подобно природному аналогу, созревание аффинности *in vitro* основано на

принципах мутации и отбора. Созревание аффинности *in vitro* было успешно применено для оптимизации антител, фрагментов антител, вариантов антител, конструкций или связывающих доменов. Случайные мутации внутри CDR вводят с применением ионизирующего излучения, химических мутагенов или ПЦР с внесением ошибок. Кроме того, генетическое разнообразие может быть увеличено за счет перетасовки цепей. Два или три раунда введения мутаций и отбора с применением таких методик дисплея, как фаговый дисплей, обычно приводят к получению антител, фрагментов антител, вариантов антител, конструкций или связывающих доменов со значениями аффинности в низком наномолярном диапазоне.

[109] Предпочтительный тип изменчивости за счет введения аминокислотных замен в конструкции или связывающие домены по настоящему изобретению включает замену одного или нескольких остатков в гипервариабельной области структуры исходного антитела (например, структуры гуманизированного или человеческого антитела). Обычно полученные варианты, отобранные для дальнейшей разработки, будут характеризоваться улучшенными биологическими свойствами по сравнению со структурой исходного антитела, из которого они получены. Применимый способ получения таких вариантов с заменами включает созревание аффинности с применением фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельной области (например, 6-7 сайтов) подвергают мутациям с получением всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Полученные таким образом варианты представляют в моновалентном виде на частицах нитевидного фага в качестве продуктов слияния с продуктом гена III из M13, упакованных в каждой частице. Затем представленные на фаге варианты подвергают скринингу в отношении их биологической активности (например, аффинности связывания), как раскрыто в данном документе. Чтобы идентифицировать сайты-кандидаты в гипервариабельной области, вносящие значительный вклад в связывание антигена (кандидаты для модификации), также можно проводить аланин-сканирующий мутагенез. В качестве альтернативы или дополнения может быть целесообразно провести анализ кристаллической структуры комплекса между антигеном и конструкцией или связывающим фрагментом для идентификации точек контакта между связывающим доменом и его специфическим антигеном. Такие контактные остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены согласно методикам, разработанным в данном документе. После получения таких вариантов панель вариантов подвергают скринингу, описанному в данном документе, и антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, конструкции или связывающие фрагменты с превосходящими свойствами в одном или нескольких соответствующих анализах можно отбирать для дальнейшей разработки.

[110] Конструкции и связывающие домены по настоящему изобретению, в частности, включают "химерные" версии, в которых часть тяжелой и/или легкой цепей идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных от конкретного биологического вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи(цепей) идентична или

гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных от другого биологического вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также к фрагментам или вариантам таких антител при условии, что они проявляют требуемую биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Представляющие интерес химерные конструкции или связывающие домены в данном документе включают "приматизированные" конструкции, содержащие антигенсвязывающие последовательности переменных доменов, полученные от отличного от человека примата (например, обезьяны Старого Света, человекообразной обезьяны и т. п.), и последовательности константных областей человека. Был описан целый ряд подходов к получению химерных антител или конструкций. См., например, Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda et al., Nature 314:452, 1985, Cabilly et al., патент США № 4816567; Boss et al., патент США № 4816397; Tanaguchi et al., EP 0171496; EP 0173494 и GB 2177096.

[111] Антитело, полипептидная конструкция, фрагмент антитела, вариант антитела или связывающий домен также можно модифицировать путем специфической делеции Т-клеточных эпитопов человека (способом, называемым "деиммунизацией") с применением способов, раскрытых, например, в WO 98/52976 или WO 00/34317. Вкратце, переменные области тяжелой и легкой цепей антитела, конструкции или связывающего домена можно проанализировать на наличие пептидов, которые связываются с молекулами МНС класса II; данные пептиды представляют собой потенциальные Т-клеточные эпитопы (как определено, например, в WO 98/52976 и WO 00/34317). Для выявления потенциальных Т-клеточных эпитопов можно применять подход компьютерного моделирования, называемый "протягиванием пептидов", и, кроме того, в базе данных пептидов, связывающих молекулы МНС класса II человека, можно осуществить поиск мотивов, присутствующих в последовательностях VH и VL, как описано в WO 98/52976 и WO 00/34317. Данные мотивы связываются с любым из 18 основных DR-аллотипов молекул МНС класса II и, таким образом, входят в состав потенциальных Т-клеточных эпитопов. Выявленные потенциальные Т-клеточные эпитопы можно устранить посредством замены небольшого количества аминокислотных остатков в переменных доменах или переменных областях или предпочтительно посредством одиночных аминокислотных замен. Как правило, выполняют консервативные замены. Зачастую, но не обязательно, можно использовать аминокислоту, обычно встречающуюся в этом положении в последовательностях антител зародышевого типа человека. Последовательности зародышевого типа человека раскрыты, например, в Tomlinson, et al. (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G.P. et al. (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; и Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638. Каталог V BASE ([www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/list2.php](http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/list2.php)) представляет исчерпывающий каталог последовательностей переменных областей иммуноглобулинов человека (составлен Tomlinson, LA. et al., Центр белковой инженерии MRC, Кембридж, Великобритания). Данные последовательности можно использовать в качестве источника последовательностей

человека, например, для каркасных областей и CDR. Также можно использовать консенсусные каркасные области человека, например, описанные в патенте США № 6300064.

[112] В основе "гуманизированных" антител, их вариантов или фрагментов, конструкций и связывающих доменов лежат иммуноглобулины с преимущественно последовательностями человека, которые содержат минимальную(минимальные) последовательность(последовательности), полученные из иммуноглобулина, не являющегося человеческим. В основе гуманизированных антител, их вариантов или фрагментов, конструкций и связывающих доменов по большей части лежат иммуноглобулины человека (реципиентные антитела), в которых остатки из гипервариабельной области или CDR замещены остатками из гипервариабельной области или CDR от отличного от человека биологического вида (донорного антитела), такого как грызун (например, мышь, хомяк, крыса или кролик), характеризующиеся требуемой специфичностью, аффинностью, емкостью и/или биологической активностью. В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) Fv в иммуноглобулине человека замещены соответствующими остатками, не являющимися человеческими. Кроме того, "гуманизированные антитела", их варианты или фрагменты, конструкции или связывающие домены, используемые в данном документе, также могут содержать остатки, которые не встречаются ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Данные модификации выполняют для дальнейшего улучшения и оптимизации эксплуатационных характеристик антитела. Гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены также могут содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (такую как Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Дополнительные подробности см. в Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., *Nature*, 332: 323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596 (1992).

[113] Гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие домены можно получать путем замещения последовательностей из вариабельной области (Fv), не участвующих непосредственно в связывании антигена, эквивалентными последовательностями из вариабельных областей (Fv) человека. Иллюстративные способы создания таких молекул приведены в Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; в Oi et al. (1986) *BioTechniques* 4:214; и в US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 5859205 и US 6407213. Данные способы включают выделение последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют все вариабельные области (Fv) иммуноглобулина или их части, из по меньшей мере одной тяжелой или легкой цепи, манипуляции с ними и их экспрессию. Такие нуклеиновые кислоты можно получать из гибридомы, продуцирующей антитело против предварительно определенной мишени, как описано выше, а также из других источников. Рекомбинантную ДНК, кодирующую гуманизированное антитело, его вариант или фрагмент, конструкцию или связывающий домен, затем можно клонировать в соответствующий вектор экспрессии.

[114] Гуманизированные антитела, их варианты или фрагменты, конструкции и связывающие фрагменты также можно получать с использованием трансгенных животных, таких как мыши, которые экспрессируют гены тяжелой и легкой цепей человека, но не способны экспрессировать эндогенные гены тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина мыши. Winter описывает иллюстративный способ пересадки CDR, который можно применять для получения гуманизированных молекул, описанных в данном документе (патент США № 5225539). Все CDR исходной последовательности человека могут быть замещены по меньшей мере частью CDR, не являющейся человеческой, или только некоторые CDR могут быть замещены CDR, не являющимися человеческими. Необходимо заместить только ряд CDR, требуемых для связывания гуманизированной молекулы с предварительно определенным антигеном.

[115] Гуманизированное антитело, его вариант или фрагмент, конструкцию или связывающий домен можно оптимизировать путем введения консервативных замен, замен из консенсусных последовательностей, замен остатками из конфигурации зародышевого типа и/или обратных мутаций. Такие измененные молекулы иммуноглобулинов можно получать согласно любой из нескольких методик, известных из уровня техники (например, Teng et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor et al., Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson et al., Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982, и EP 239 400).

[116] Ответы с образованием человеческих антител к иммуноглобулинам мыши (НАМА) привели данную отрасль к получению химерных или иным образом гуманизированных антител/конструкций. Однако ожидается, что будут наблюдаться ответы с образованием определенных человеческих антител к химерным молекулам (НАСА), в частности, в случаях постоянного или многодозового использования антитела или конструкции. Таким образом, было бы желательно получить конструкции, содержащие человеческий связывающий домен для CLDN6 и/или человеческий связывающий домен для CD3, чтобы устранить проблемы и/или эффекты ответа с образованием НАМА или НАСА.

[117] Следовательно, согласно одному варианту осуществления полипептидная конструкция, один связывающий домен и/или другой связывающий домен являются "человеческими". Термин "человеческое антитело", "человеческая конструкция" и "человеческий связывающий домен" включает антитела, конструкции и связывающие домены соответственно, имеющие полученные из антитела области, такие как переменная и константная области или домены, которые в значительной степени соответствуют последовательностям иммуноглобулинов зародышевого типа человека, известных из уровня техники, включая, например, описанные в Kabat et al. (1991) (в указанной работе). Человеческие конструкции или связывающие домены по настоящему изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями генов иммуноглобулинов зародышевого типа человека (например, образованные в результате мутаций, введенных путем случайного или сайт-

специфического мутагенеза *in vitro* или соматических мутаций *in vivo*), например, в CDR и в частности в CDR3. В человеческих конструкциях или связывающих доменах по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять или более положений могут быть замещены аминокислотным остатком, который не кодируется последовательностью иммуноглобулина зародышевого типа человека. Определение человеческих антител, конструкций и связывающих доменов, используемое в данном документе, также подразумевает полностью человеческие антитела, конструкции и связывающие домены, которые содержат только измененные неискусственным и/или генетическим путем последовательности человеческих антител, которые могут быть получены с применением таких технологий или систем, как Xenomouse.

[118] Использование полипептидов/полипептидных конструкций, содержащих по меньшей мере один человеческий связывающий домен, позволяет избежать некоторых проблем, связанных с антителами или конструкциями, которые имеют переменные и/или константные области, не являющиеся человеческими, такие как области от грызунов (например, мыши, крысы, хомяка или кролика). Присутствие таких полученных от грызунов белков может приводить к быстрому выведению антител или конструкций или может приводить к формированию иммунного ответа на антитело или конструкцию у пациента. Чтобы избежать применения конструкций, полученных от грызунов, можно создавать гуманизированные или полностью человеческие конструкции путем введения в организм грызуна функциональных участков человеческого антитела таким образом, чтобы в организме грызуна продуцировались полностью человеческие антитела.

[119] Возможность клонировать и воссоздавать человеческие локусы размером порядка миллиона пар оснований в YAC и вводить их в зародышевую линию мыши обеспечивает эффективный подход для изучения функциональных компонентов очень крупных или грубо картированных локусов, а также для создания полезных моделей заболевания человека. Кроме того, применение такой технологии для замены мышиных локусов их человеческими эквивалентами может обеспечивать уникальную информацию об экспрессии и регуляции продуктов генов человека в ходе развития, их взаимодействии с другими системами и их участии в индуцировании и прогрессировании заболеваний.

[120] Важным практическим применением такой стратегии является "гуманизация" гуморальной иммунной системы мыши. Введение локусов иммуноглобулина (Ig) человека мышам, у которых были инактивированы эндогенные гены Ig, предоставляет возможность изучения механизмов, лежащих в основе программируемой экспрессии и сборки антител, а также их роли в развитии В-клеток. Кроме того, такая стратегия могла бы обеспечить идеальный источник для продуцирования полностью человеческих моноклональных антител (mAb) - важной вехи на пути к воплощению терапии антителами при заболеваниях человека. Ожидается, что полностью человеческие антитела или конструкции, полученные из них, позволят свести к минимуму иммуногенные и аллергические ответы, присущие мышинным или дериватизированным мышинным mAb, и, таким образом, повысить эффективность и безопасность вводимых антител/конструкций.

Можно ожидать, что применение полностью человеческих антител или конструкций обеспечит существенное преимущество при лечении хронических и рецидивирующих заболеваний человека, таких как воспаление, аутоиммунные реакции и рак, при которых требуется повторное введение соединений.

[121] Один подход в направлении этой цели заключался в конструировании линий мышей с дефицитом продуцирования мышинных антител, имеющих крупные фрагменты локусов Ig человека, в ожидании того, что такие мыши будут продуцировать большой репертуар человеческих антител в отсутствие мышинных антител. Крупные фрагменты Ig человека будут сохранять большое разнообразие генов переменных областей, а также надлежащую регуляцию продуцирования и экспрессии антител. При использовании мышинового аппарата для расширения разнообразия и отбора антител и отсутствии иммунологической толерантности к человеческим белкам воспроизводимый репертуар человеческих антител в этих линиях мышей должен приводить к получению высокоаффинных антител к любому представляющему интерес антигену, включая антигены человека. С помощью гибридной технологии можно было бы легко получать антигенспецифичные человеческие mAb с требуемой специфичностью и проводить их отбор. Эта общая стратегия была продемонстрирована в связи с созданием первых линий мышей XenoMouse (см. Green et al. *Nature Genetics* 7:13-21 (1994)). Линии XenoMouse были сконструированы с помощью дрожжевых искусственных хромосом (YAC), содержащих фрагменты размером 245 т. о. и 190 т. о. в конфигурации зародышевого типа из локуса тяжелой цепи и локуса легкой каппа-цепи человека соответственно, которые содержали коровые последовательности переменной и константной области. YAC, содержащие человеческий Ig, оказались совместимыми с мышинной системой в отношении как перестройки, так и экспрессии антител, и были способны заменить инактивированные гены Ig мыши. Это было продемонстрировано в их способности индуцировать развитие В-клеток, продуцировать человеческий репертуар взрослого типа, состоящий из полностью человеческих антител, и получать антигенспецифичные человеческие mAb. Данные результаты также позволяют предположить, что введение более крупных частей локусов Ig человека, содержащих большее количество V-генов, дополнительных регуляторных элементов и константных областей Ig человека, могло бы практически полностью повторять полный репертуар, который характерен для гуморального ответа человека на инфекцию и иммунизацию. Работа Green et al. была расширена до введения более чем приблизительно 80% репертуара человеческих антител посредством введения в составе YAC фрагментов локусов тяжелой цепи и локусов легкой каппа-цепи человека соответственно размером порядка миллиона пар оснований в конфигурации зародышевого типа. См. Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и заявку на патент США с регистрационным № 08/759620.

[122] Получение модели XenoMouse дополнительно обсуждается и описано в заявках на патент США с регистрационным № 07/466008, регистрационным № 07/610515, регистрационным № 07/919297, регистрационным № 07/922649, регистрационным №

08/031801, регистрационным № 08/112848, регистрационным № 08/234145, регистрационным № 08/376279, регистрационным № 08/430938, регистрационным № 08/464584, регистрационным № 08/464582, регистрационным № 08/463191, регистрационным № 08/462837, регистрационным № 08/486853, регистрационным № 08/486857, регистрационным № 08/486859, регистрационным № 08/462513, регистрационным № 08/724 752, регистрационным № 08/759620; а также в патентах США №№ 6162963; 6150584; 6114598; 6075181 и 5939598 и патентах Японии №№ 3068180 В2, 3068506 В2 и 3068507 В2. См. также Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и Green and Jakobovits J. *Exp. Med.* 188:483-495 (1998), EP 0 463 151 В1, WO 94/02602, WO 96/34096, WO 98/24893, WO 00/76310 и WO 03/47336.

[123] В альтернативном подходе другие исследователи, включая GenPharm International, Inc., использовали подход "минилокуса". В подходе минилокуса локус экзогенного Ig имитируют путем включения частей (отдельных генов) из локуса Ig. Таким образом, один или несколько генов VH, один или несколько генов DH, один или несколько генов JH, константную область мю-цепи и вторую константную область (предпочтительно константную область гамма-цепи) составляют в конструкцию для вставки в организм животного. Этот подход описан в патенте США № 5545807 под авторством Surani et al. и патентах США №№ 5545806; 5625825; 5625126; 5633425; 5661016; 5770429; 5789650; 5814318; 5877397; 5874299 и 6255458, каждый под авторством Lonberg и Kay, патентах США № 5591669 и 6023010 под авторством Krimpenfort и Berns, патентах США №№ 5612205; 5721367 и 5789215 под авторством Berns et al. и патенте США № 5643763 под авторством Choi и Dunn, а также в заявке на патент США от GenPharm International с регистрационным № 07/574748, регистрационным № 07/575962, регистрационным № 07/810279, регистрационным № 07/853408, регистрационным № 07/904068, регистрационным № 07/990860, регистрационным № 08/053131, регистрационным № 08/096762, регистрационным № 08/155301, регистрационным № 08/161739, регистрационным № 08/165699, регистрационным № 08/209741. См. также EP 0546073 В1, WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 и WO 98/24884 и патент США № 5981175. Дополнительно см. Taylor et al. (1992), Chen et al. (1993), Tuailon et al. (1993), Choi et al. (1993), Lonberg et al. (1994), Taylor et al. (1994), а также Tuailon et al. (1995), Fishwild et al. (1996).

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

[125] В некоторых вариантах осуществления конструкции по настоящему изобретению являются "выделенными" или "практически чистыми" конструкциями. "Выделенные" или "практически чистые" при применении для описания конструкций, раскрытых в данном документе, означает конструкцию, которая была идентифицирована, отделена и/или извлечена из компонента среды ее продуцирования. Предпочтительно конструкция не связана или практически не связана со всеми остальными компонентами среды ее продуцирования. Загрязняющие компоненты среды ее продуцирования, такие как происходящие из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой материалы, которые могут препятствовать путям диагностического или терапевтического применения конструкции, и они могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые соединения. Понятно, что в зависимости от обстоятельств выделенная или практически чистая конструкция может составлять от 5% до 99,9% по весу от общего содержания белка/полипептида в данном образце. Требуемую конструкцию можно получить в значительно более высокой концентрации благодаря применению индуцируемого промотора или промотора, обеспечивающего высокий уровень экспрессии. Определение включает получение конструкции в самых разнообразных организмах и/или клетках-хозяевах, которые известны из уровня области техники. В определенных вариантах осуществления конструкцию будут очищать (1) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности, используя секвенатор с вращающимся стаканом, или (2) до гомогенности, определяемой с помощью SDS-PAGE в невозстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением окрашивания кумасси синим или предпочтительно серебром. Однако обычно выделенную конструкцию будут получать с помощью по меньшей мере одной стадии очистки.

[126] Согласно одному варианту осуществления целая конструкция и/или связывающие домены представлены в форме одного или нескольких полипептидов или в форме белков. Помимо белковых частей, такие полипептиды или белки могут содержать небелковые части (например, химические линкеры или химические сшивающие средства, такие как глутаровый альдегид).

[127] Пептиды представляют собой короткие цепи аминокислотных мономеров, связанных ковалентными пептидными (амидными) связями. Следовательно, пептиды относятся к широким химическим классам биологических олигомеров и полимеров. Аминокислоты, которые являются частью пептидной или полипептидной цепи, называются "остатками" и могут иметь последовательную нумерацию. Все пептиды, за исключением циклических пептидов, имеют N-концевой остаток на одном конце и C-концевой остаток на другом конце пептида. Олигопептид состоит всего из нескольких аминокислот (обычно от двух до двадцати). Полипептид представляет собой более длинную, непрерывную и неразветвленную пептидную цепь. Пептиды отличаются от белков по размеру, и в качестве произвольного ориентира может подразумеваться, что они содержат примерно 50 или меньше аминокислот. Белки состоят из одного или нескольких

полипептидов, обычно расположенных таким образом, чтобы обеспечивать биологическую функцию. Хотя аспекты лабораторных методик, применяемых к пептидам по сравнению с полипептидами и белками, отличаются (например, особенности электрофореза, хроматографии и т. д.), границы размеров, которые отличают пептиды от полипептидов и белков, не являются абсолютными. Следовательно, в контексте настоящего изобретения термины "пептид", "полипептид" и "белок" могут использоваться взаимозаменяемо, и зачастую предпочтительным является термин "полипептид".

[128] Полипептиды могут дополнительно образовывать мультимеры, такие как димеры, тримеры и высшие олигомеры, которые состоят из более чем одной полипептидной молекулы, как упоминалось выше. Полипептидные молекулы, образующие такие димеры, тримеры и т. п., могут быть идентичными или неидентичными. Следовательно, соответствующие структуры таких мультимеров более высокого порядка называются гомо- или гетеродимерами, гомо- или гетеротримерами и т. п. Примером гетеромультимера является молекула антитела или иммуноглобулина, которая в своей встречающейся в природе форме состоит из двух идентичных легких полипептидных цепей и двух идентичных тяжелых полипептидных цепей. Термины "пептид", "полипептид" и "белок" также относятся к модифицированным естественным образом пептидам/полипептидам/белкам, где модификация осуществляется посредством, например, посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т. п. При упоминании в данном документе "пептид", "полипептид" или "белок" также могут быть химически модифицированными, как, например, пегилированными. Такие модификации хорошо известны из уровня техники и описаны в данном документе ниже.

[129] В соответствии с настоящим изобретением термины "селективно" и "предпочтительно селективно", "(специфично или иммуноспецифично) связывается с", "(специфично или иммуноспецифично) распознает" или "(специфично или иммуноспецифично) реагирует с" означают, что конструкция или связывающий домен селективно взаимодействуют или (иммуно)специфично взаимодействуют с данным эпитопом в молекуле-мишени (антигене), в данном случае: CLDN6 и CD3 соответственно. С эпитопом в специфической мишени (в данном документе CLDN6) данное селективное взаимодействие или ассоциация происходят более часто, более быстро, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или в некоторой комбинации этих параметров, чем с альтернативными веществами (молекулами, не являющимися мишенями, например, в данном документе CLDN4, CLDN9, CLDN3 и т. д.). Однако вследствие сходства последовательностей между гомологичными белками у разных биологических видов конструкция или связывающий домен, которые селективно и/или иммуноспецифично связываются со своей мишенью (такой как мишень человека), могут перекрестно реагировать с гомологичными молекулами-мишенями от других биологических видов (как, например, отличных от человека приматов). Следовательно, термины "селективно связывается с", "специфичное/иммуноспецифичное связывание" и т.

д. могут включать связывание конструкции или связывающего домена с эпитопами или структурно родственными эпитопами у более чем одного биологического вида. В контексте настоящего изобретения полипептид по настоящему изобретению конкретным образом связывается со своей соответствующей структурой-мишенью. Полипептид в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит один паратоп на связывающий домен, который "специфично или иммуноспецифично связывается со" своей соответствующей структурой-мишенью, "(специфично или иммуноспецифично) распознает" ее или "(специфично или иммуноспецифично) реагирует с" ней. В соответствии с настоящим изобретением это означает, что полипептид или его связывающий домен взаимодействует или (иммуно-)специфично взаимодействует с данным эпитопом в молекуле-мишени (антигене) и CD3 соответственно. С эпитопом в специфической мишени данное взаимодействие или ассоциация происходят более часто, более быстро, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или в некоторой комбинации этих параметров, чем с альтернативными веществами (молекулами, не являющимися мишенями). Однако вследствие сходства последовательностей между гомологичными белками у разных биологических видов конструкция на основе антитела или связывающий домен, которые иммуноспецифично связываются со своей мишенью (такой как мишень человека), могут перекрестно реагировать с гомологичными молекулами-мишенями от других биологических видов (как, например, отличных от человека приматов). Следовательно, термин "специфичное/иммуноспецифичное связывание" может включать связывание конструкции на основе антитела или связывающего домена с эпитопами и/или структурно родственными эпитопами у более чем одного биологического вида. Термин "(иммуно-)селективно связывается" исключает связывание со структурно родственными эпитопами.

[130] В контексте настоящего изобретения термин "эпитоп" относится к части или области антигена, которая селективно распознается/иммуноспецифично распознается связывающей структурой, т. е. паратопом. "Эпитоп" является антигенным, и поэтому термин "эпитоп" иногда также упоминается как "антигенная структура" или "антигенная детерминанта". Часть связывающего домена, которая связывается с эпитопом, называется паратопом. Полагают, что специфичное связывание осуществляется за счет специфических мотивов в аминокислотной последовательности связывающего домена и антигена. Таким образом, связывание достигается за счет их первичной, вторичной и/или третичной структуры, а также за счет потенциальных вторичных модификаций указанных структур. Специфичное взаимодействие паратопа с его антигенной детерминантой может приводить к простому связыванию указанного участка с антигеном. В некоторых случаях специфичное взаимодействие в качестве альтернативы или дополнения может приводить к запуску сигнала, например, вследствие индуцирования изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т. д.

[131] Эпитопы белковых антигенов делятся на две категории - конформационные эпитопы и линейные эпитопы - в зависимости от их структуры и взаимодействия с

паратопом. Конформационный эпитоп состоит из прерывистых участков аминокислотной последовательности антигена. Данные эпитопы взаимодействуют с паратопом с учетом трехмерных характеристик поверхности и формы или третичной структуры (укладки) антигена. Способы определения конформации эпитопов включают без ограничения рентгеновскую кристаллографию, двумерную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (2D-NMR) и спектроскопию электронного парамагнитного резонанса (EPR) с сайт-направленным спин-мечением. В отличие от этого, линейные эпитопы взаимодействуют с паратопом с учетом их первичной структуры. Линейный эпитоп образован непрерывной последовательностью аминокислот антигена, и, как правило, он содержит по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 и, более часто, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7, например, от приблизительно 8 до приблизительно 10, аминокислот в виде уникальной последовательности.

[132] Далее описан способ картирования эпитопов CLDN6. Заранее определенную область (непрерывный участок из аминокислот) в пределах внеклеточных петель белка CLDN6 человека заменяют/замещают соответствующей областью паралога CLDN6 (такого как CLDN4 человека или CLDN18.2 человека, но также допустимы и другие паралоги при условии, что связывающий домен не реагирует перекрестно с используемым паралогом). Данные химерные молекулы CLDN6 человека/паралог экспрессируются на поверхности клеток-хозяев (таких как клетки CHO). Связывание антитела или конструкции можно тестировать с помощью FACS-анализа. Когда связывание антитела или конструкции с химерной молекулой полностью исчезает или когда наблюдается значительное снижение связывания, можно сделать вывод, что область CLDN6 человека, которая была удалена из данной химерной молекулы, важна для иммуноспецифичного распознавания эпитоп-паратоп. Указанное снижение связывания предпочтительно составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40% или 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60%, 70% или 80% и наиболее предпочтительно 90%, 95% или даже 100% по сравнению со связыванием с CLDN6 человека (дикого типа), при этом связывание с CLDN6 человека принимается за 100%. В качестве альтернативы описанный выше анализ картирования эпитопов можно модифицировать путем введения одной или нескольких точечных мутаций в последовательность CLDN6, конкретно в последовательности внеклеточной петли 1 или петли 2, более конкретно в последовательность, соответствующую областям E1A и/или E2B этих петель, которые приведены под SEQ ID NO: 9 и 10. Данные точечные мутации, например, могут отражать отличия между CLDN6 и его близкородственным паралогом CLDN4.

[133] Дополнительный способ определения вклада конкретного остатка антигена-мишени в распознавание конструкцией или связывающим доменом представляет собой аланиновое сканирование (см., например, Morrison KL & Weiss GA. *Curr Opin Chem Biol.* 2001 Jun;5(3):302-7), где каждый остаток, подлежащий анализу, замещают аланином, например, посредством сайт-направленного мутагенеза. Использование аланина обусловлено наличием в нем небольшой, химически инертной метильной

функциональной группы, которая, тем не менее, имитирует предпочтения к вторичной структуре, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда требуется сохранить размер подвергнутых мутации остатков, иногда можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин.

[134] Взаимодействие между связывающим доменом и эпитопом антигена-мишени подразумевает, что связывающий домен проявляет заметную или значительную аффинность к эпитопу/антигену-мишени (в данном случае: CLDN6 и CD3 соответственно) и, как правило, не проявляет значительной аффинности к белкам или антигенам, отличным от антигена-мишени (в данном случае: CLDN6/CD3) - несмотря на обсуждавшуюся выше перекрестную реактивность с гомологичными мишенями, т. е. от других биологических видов или с CLDN9 того же биологического вида, в частности CLDN6 и CLDN9 человека. "Значительная аффинность" включает связывание с аффинностью (константой диссоциации, KD), составляющей  $\leq 10^{-6}$  М. Связывание предпочтительно считается специфичным, если аффинность связывания составляет  $\leq 10^{-7}$  М,  $\leq 10^{-8}$  М,  $\leq 10^{-9}$  М,  $\leq 10^{-10}$  М или даже  $\leq 10^{-11}$  М или  $\leq 10^{-12}$  М. Можно легко проверить, способен ли связывающий домен (иммуно-)специфично реагировать или связываться с мишенью, например, путем сравнения аффинности указанного связывающего домена к его требуемому белку- или антигену-мишени с аффинностью указанного связывающего домена к белкам или антигенам, не являющимся мишенями (в данном случае: белкам, отличным от CLDN6 или CD3 соответственно). Конструкция по настоящему изобретению предпочтительно не связывается в значительной степени с белками или антигенами, отличными от CLDN6 или CD3 соответственно (т. е. первый домен не связывается с белками, отличными от CLDN6, а второй домен не связывается с белками, отличными от CD3), за исключением тех случаев, когда какой-либо(какие-либо) дополнительный(дополнительные) связывающий(связывающие) домен(домены), направленный(направленные) против дополнительной мишени, намеренно не введен/введены в конструкцию по настоящему изобретению, и в этом случае связывание этого связывающего домена с его специфической мишенью также предусмотрено в настоящем изобретении.

[135] Предполагается, что аффинность первого домена к CLDN6 (например, CLDN6 человека) составляет  $\leq 100$  нМ,  $\leq 90$  нМ,  $\leq 80$  нМ,  $\leq 70$  нМ,  $\leq 60$  нМ,  $\leq 50$  нМ,  $\leq 40$  нМ,  $\leq 30$  нМ или  $\leq 20$  нМ. Данные значения предпочтительно измеряют в клеточном анализе, таком как анализ по Скэтчарду. Другие способы определения аффинности также хорошо известны. Дополнительно предполагается, что аффинность второго домена к CD3 (например, CD3 человека) составляет  $\leq 100$  нМ,  $\leq 90$  нМ,  $\leq 80$  нМ,  $\leq 70$  нМ,  $\leq 60$  нМ,  $\leq 50$  нМ,  $\leq 40$  нМ,  $\leq 30$  нМ,  $\leq 20$  нМ или  $\leq 10$  нМ. Данные значения предпочтительно измеряют в анализе поверхностного плазмонного резонанса, таком как анализ Biacore.

[136] Термин "не связывается в значительной степени" и "не связывается селективно" означает, что конструкция или связывающий домен по настоящему изобретению не связываются с белком или антигеном, отличным от CLDN6 или CD3,

когда указанный белок или антиген экспрессируется на поверхности клетки. Следовательно, конструкция демонстрирует реактивность, составляющую  $\leq 30\%$ , предпочтительно  $\leq 20\%$ , более предпочтительно  $\leq 10\%$ , особенно предпочтительно  $\leq 9\%$ ,  $\leq 8\%$ ,  $\leq 7\%$ ,  $\leq 6\%$ ,  $\leq 5\%$ ,  $\leq 4\%$ ,  $\leq 3\%$ ,  $\leq 2\%$  или  $\leq 1\%$  в отношении белков или антигенов, отличных от CLDN6 или CD3 (когда указанные белки или антигены экспрессируются на поверхности клетки), при этом связывание с CLDN6 или CD3 соответственно принимается за 100%. Например, "реактивность" может выражаться как значение аффинности (см. выше).

[137] Предполагается, что конструкция по настоящему изобретению (и, более конкретно, домен, содержащий паратоп, который связывается с CLDN6) не связывается или не связывается в значительной степени с паралогами CLDN6, более конкретно с паралогами CLDN6 человека и/или с паралогами CLDN6 макака/яванского макака. Также предполагается, что конструкция не связывается или не связывается в значительной степени с паралогами CLDN6 (человека или макака/яванского макака) на поверхности клетки-мишени. Паралоги CLDN6 включают без ограничения CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN18.1, CLDN18.2 и в частности CLDN9. Согласно одному варианту осуществления паралоги CLDN6 человека имеют последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 2-8. Следовательно, предполагается, что первый домен конструкции по настоящему изобретению не связывается или не связывается в значительной степени с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN18.1, CLDN18.2 и/или CLDN9 (на поверхности клетки). Предполагается, что конструкции по настоящему изобретению практически не связываются с CLDN9, который экспрессируется в различных органах. Селективное связывание с CLDN6 и по сути отсутствующее связывание с CLDN9 позволяет избежать потенциальных нежелательных явлений, которые могут возникнуть при нецелевом связывании.

[138] Один домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру) полипептидной конструкции по настоящему изобретению, специфично и/или селективно связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени. "Клетка-мишень" может представлять собой любую прокариотическую или эукариотическую клетку, экспрессирующую CLDN6 на своей поверхности; предпочтительно клетка-мишень представляет собой клетку, которая является частью организма человека или животного, такую как специфическая раковая или опухолевая клетка, экспрессирующая CLDN6, или клетка из CLDN6-положительного новообразования, или искусственно созданная клетка, экспрессирующая CLDN6 (последняя может быть использована, например, в анализах *ex vivo*). Понятно, что в контексте настоящего изобретения термин "на поверхности" означает, что первый антигенсвязывающий домен конструкции селективно и предпочтительно специфично связывается с эпитопом, содержащимся в первой внеклеточной петле CLDN6 (ECL1 CLDN6), во второй внеклеточной петле CLDN6 (ECL2 CLDN6), в частности, он связывается с эпитопом, образованным комбинацией обеих петель. Следовательно,

предполагается, что домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру) конструкции по настоящему изобретению, связывается с эпитопом, образованным одной или обеими внеклеточными петлями CLDN6, предпочтительно CLDN6 человека. Внеклеточная петля может представлять собой первую петлю и/или вторую петлю. Также, в частности, предполагается, что обе петли вносят вклад в связывание. В данном случае возможно, что одна петля (такая как первая петля) представляет главного партнера по связыванию для конструкции, а другая петля (такая как вторая петля) вносит вклад в связывание, например, в качестве стабилизирующего партнера, но не является необходимой для связывания. Следовательно, домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру) в соответствии с настоящим изобретением, может связываться с CLDN6, если он экспрессируется в клетках или линиях клеток, экспрессирующих его естественным образом (как, например, в линиях раковых клеток человека OVCAR-3, OAW28, LCLC97TM1 и NCI-H1435), и/или в клетках или линиях клеток, трансформированных или (стабильно/транзientно) трансфицированных CLDN6. В одном варианте осуществления домен содержит паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с CLDN6, если CLDN6 используется в качестве молекулы-мишени в клеточном анализе связывания, таком как анализ по Скэтчарду. Кроме того, предполагается, что конструкция/ее первый домен связывается с CLDN6 человека на поверхности клетки-мишени. Предпочтительная аминокислотная последовательность CLDN6 человека приведена под SEQ ID NO: 1.

[139] Предполагается, что полипептидная конструкция в соответствии с настоящим изобретением (и более конкретно домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), связывающий CLDN6, указанной конструкции) связывается с первой внеклеточной петлей (ECL1, петлей 1) CLDN6. Это не обязательно исключает то, что вторая внеклеточная петля также вносит вклад, хотя и в другой, т. е. меньшей, степени, в участок взаимодействия паратоп-эпитоп. Термин "ECL CLDN6" (ECL=внеклеточная петля) относится к тем частям CLDN6, которые по сути не содержат трансмембранный и цитоплазматический домены CLDN6. Понятно, что трансмембранные домены, идентифицируемые для CLDN6-связывающего полипептида по настоящему изобретению, идентифицируют в соответствии с критериями, традиционно используемыми в данной области техники для идентификации данного типа гидрофобного домена. Точные границы трансмембранного домена могут варьироваться, но с наибольшей вероятностью на не более чем приблизительно 5 аминокислот на каждом конце домена, явно упоминаемого в данном документе. Предпочтительная ECL1 CLDN6 человека показана под SEQ ID NO: 9, а предпочтительная ECL2 CLDN6 человека показана под SEQ ID NO: 10. В одном весьма конкретном варианте осуществления конструкция в соответствии с настоящим изобретением (и более конкретно первый домен указанной конструкции) связывается с доменом E1A первой внеклеточной петли (ECL1, петли 1) и с доменом E2B второй внеклеточной петли (ECL2, петли 2) CLDN6, предпочтительно

CLDN6 человека, который преимущественно экспрессируется на поверхности раковой клетки или клетки, в которой была индуцирована экспрессия CLDN6, например, CLDN6 человека, путем трансформации или трансфекции, и не связывается с аминокислотами 138-150 CLDN6, приведенного под SEQ ID NO: 1.

[140] Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено, что домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру) конструкции по настоящему изобретению, предпочтительно селективно связывается с тем же эпитопом CLDN6, что и антитело или конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени и который содержит:

a) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

b) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

c) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;

d) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 55, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 56, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 57, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 58, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 59, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 60;

e) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74;

f) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 83, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 84, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 85, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 86, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 87, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 88;

g) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 97, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 98, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 99, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 100, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 101, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 102;

h) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 111, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 112, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 113, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 114, CDR-L2, приведенную



под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256, или

s) VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270,

или

(a-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 11, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 12;

b-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 19, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 20;

c-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 27, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 28;

d-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 35, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 36;

e-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 44;

f-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 51, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 52;

g-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 59, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 60;

h-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 67, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 68;

i-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 75, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 76;

j-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 83, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 84;

k-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 91, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 92;

l-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 99, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 100;

m-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 107, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 108;

n-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 115, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 116;

o-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 123, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 124;

p-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 131, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 132;

q-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 139, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 140; или

r-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 147, и VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 148, или s-1) VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 263, и/или VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 264.

[141] В дополнительных вариантах осуществления полипептидные конструкции по настоящему изобретению содержат домен, связывающий CLDN6, который содержит любую из областей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 680-694, например, CDR1 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 680, или CDR2 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 681, или CDR2 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 682, или CDR2 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 683, или CDR3 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 684, или CDR3 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 685, или CDR3 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 686, или CDR3 тяжелой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 687, и/или CDR1 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 688, CDR1 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 689, CDR2 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 690, CDR3 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 691, CDR3 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 692, CDR3 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 693, и CDR3 легкой цепи, приведенную под SEQ ID NO: 694, или любые их комбинации, содержащие последовательности тяжелой цепи, приведенные под SEQ ID NO: 680-687, и/или их комбинации, содержащие последовательности легкой цепи, приведенные под SEQ ID NO: 688-694. Специалисту в данной области известно, что связывающий домен, связывающий CLDN6, может содержать только одну из HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, которые могут присутствовать в комбинациях в соответствии с настоящим изобретением.

[142] Другие средства, связывающие CLDN6, также анализировали в отношении их специфичности связывания с CLDN6 в ходе картирования эпитопов (см. пример 2). Было обнаружено, что данные конструкции CLDN6xCD3 обладают другой эпитопной специфичностью, и в то же время было показано, что они характеризуются значительно более низким цитотоксическим потенциалом по сравнению с конструкциями по настоящему изобретению. В примере 4 было продемонстрировано, что для конструкций по настоящему изобретению продемонстрированы значения EC50 в двузначном пикомолярном диапазоне, тогда как для сравнительных конструкций продемонстрированы значения EC50 в пикомолярном диапазоне от трехзначного до пятизначного, несмотря на наличие сходной аффинности к CLDN6. Конструкции, демонстрирующие цитотоксическую активность во втором диапазоне, могут быть недостаточно эффективными для терапевтического применения в управлении иммунной системой пациента, более конкретно цитотоксической активностью Т-клеток против раковых клеток. С другой стороны, конструкции в соответствии с настоящим изобретением проявляют очень благоприятную взаимосвязь между эпитопом и активностью, что, таким образом, поддерживает сильную цитотоксическую активность, опосредованную конструкцией.

[143] То, связывается ли антитело, полипептидная конструкция или домен,

содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), с тем же эпитопом CLDN6 на поверхности клетки-мишени, что и другое данное антитело, конструкция или связывающий домен, можно измерить с помощью различных анализов, описанных в данном документе, например, с помощью картирования эпитопов с химерными или подвергнутыми мутации молекулами CLDN6, как описано в данном документе выше или в примерах 1 и 2. В данном документе описаны другие способы определения эпитопов, такие как аланиновое сканирование.

[144] То, конкурирует ли антитело, или полипептидная конструкция, или домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру) за связывание с антигеном (таким как CLDN6) на поверхности клетки-мишени с другим данным антителом или конструкцией, можно измерить с помощью конкурентного анализа, такого как конкурентный ELISA. Также можно использовать микрочастицы (гранулы) со связанным авидином. Аналогично покрытому авидином планшету для ELISA при проведении реакции с биотинилированным белком каждая из этих гранул может использоваться в качестве субстрата, на котором может проводиться анализ. Гранулу покрывают антигеном, а затем ее предварительно покрывают первым антителом. Добавляют второе антитело и определяют присутствие какого-либо дополнительного связывания. Считывание проводят с помощью проточной цитометрии. Предпочтительно используют клеточный конкурентный анализ с использованием клеток, которые экспрессируют CLDN6 естественным образом, либо клеток, которые были стабильно или транзистентно трансформированы CLDN6. В данном контексте термин "конкурирует за связывание" означает, что между двумя тестируемыми антителами происходит конкуренция на уровне, составляющем по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%, как определено с помощью любого из анализов, раскрытых выше, предпочтительно клеточного анализа. Разумеется, такой же анализ можно применять и к другим мишеням, таким как CD3.

[145] Конкурентные анализы связывания антител/полипептидных конструкций включают анализы, в которых определяется конкурентное связывание двух антител/конструкций с антигеном, связанным с клеточной поверхностью. Общепринятые способы, направленные на выявление связывания двух антител/конструкций, А и В, с одним и тем же антигеном на поверхности клетки, могут включать следующие стадии:

блокирование антигена клеточной поверхности путем предварительной инкубации клеток с антителом/полипептидной конструкцией А, а затем добавление субмаксимального количества меченого антитела/полипептидной конструкции В и выявление связывания В по сравнению со связыванием в отсутствие А;

титрование (т. е. добавление различных количеств) антитела/полипептидной конструкции А в присутствии субмаксимальных количеств меченого антитела/полипептидной конструкции В и выявление эффекта в отношении связывания В; или

совместное титрование А и В, при котором оба антитела/полипептида/полипептидные конструкции инкубируют вместе при максимальной концентрации, и выявление того, равно ли общее связывание связыванию А или В в отдельности или превышает ли оно его, т. е. способ, на который не может повлиять порядок добавления или относительные количества антител/конструкций.

[146] Если два антитела/полипептида/полипептидные конструкции А и В конкурируют за антиген, связанный с клеточной поверхностью, антитела очень часто будут конкурировать в анализах блокирования независимо от порядка добавления антител. Другими словами, конкуренция выявляется, если анализ проводится в любом направлении. Однако это не всегда так, и при определенных обстоятельствах порядок добавления антител или направление анализа могут оказывать влияние на генерируемый сигнал. Это может быть обусловлено отличиями в аффинности или avidности потенциально конкурирующих антител/конструкций. Если порядок добавления оказывает значительный эффект в отношении генерируемого сигнала, делают заключение, что два антитела/две конструкции действительно конкурируют, если конкуренция выявляется при по меньшей мере одном порядке.

[147] В контексте настоящего изобретения термин "вариабельный" относится к тем частям доменов антител или иммуноглобулинов, которые проявляют вариабельность своей последовательности и которые также участвуют в определении специфичности и аффинности связывания конкретного антитела (т. е. к "вариабельной(вариабельным) области(областям)"). Обычно при спаривании вариабельной области тяжелой цепи (VH) и вариабельной области легкой цепи (VL) вместе образуется один антигенсвязывающий участок.

[148] Вариабельность неравномерно распределена по всему протяжению вариабельных областей антител; она сконцентрирована в субдоменах каждой из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей. Данные субдомены называются "гипервариабельными областями" или "областями, определяющими комплементарность" (CDR). Более консервативные (т. е. не являющиеся гипервариабельными) части вариабельных областей называются "каркасными" (FR) областями, и они обеспечивают остов для шести CDR в трехмерном пространстве для образования антигенсвязывающей поверхности. Каждая из вариабельных областей тяжелых и легких цепей встречающихся в природе антител содержит четыре области FR (FR1, FR2, FR3 и FR4), которые главным образом принимают конфигурацию  $\beta$ -складчатого слоя. Вместе с CDR они образуют следующую последовательность в пределах вариабельной области тяжелой или легкой цепи: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Гипервариабельные области в каждой цепи удерживаются вместе с помощью каркасных областей и обычно вместе с гипервариабельными областями другой цепи вносят вклад в образование антигенсвязывающего участка (см. Kabat et al., в указанной работе). Используемые в данном документе полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению могут иметь модификации в каркасной области. Эти модификации могут

представлять собой замены одного или нескольких аминокислотных остатков в раскрытых в данном документе последовательностях другими аминокислотными остатками. Возможными дополнительными модификациями являются делеции, инверсии, добавление аминокислотных остатков, если эти модификации не препятствуют селективному связыванию полипептидов/полипептидных конструкций с CLDN6 и/или при условии, что эти модификации не препятствуют селективному связыванию полипептидов/полипептидных конструкций с клетками-мишенями, экспрессирующими CLDN6, и способности этих конструкций привлекать и активировать Т-клетки и индуцировать опосредованную Т-клетками цитотоксичность. Соответственно, модификации каркасных областей конструкций, раскрытых в данном документе, по-прежнему обеспечивают по меньшей мере 100%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 5% способности привлекать Т-клетки и индуцировать опосредованную Т-клетками цитотоксичность по сравнению с антителом без модификаций каркасных областей. Модификации в каркасных областях также могут быть ассоциированы с более высокой активностью, чем у немодифицированных конструкций. Также подразумевается модификация каркасных областей конструкций по настоящему изобретению для таких целей, как повышение растворимости конструкции в данной среде, повышение стабильности конструкции и т. п.

[149] Термин "CDR" и его множественное число относятся к области, определяющей комплементарность, при этом три такие области придают связывающий характер переменной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), а три области придают связывающий характер переменной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3). CDR содержат большинство остатков, отвечающих за специфичные взаимодействия антител (или конструкций, или связывающего домена) с антигеном и, следовательно, вносят вклад в функциональную активность молекулы антитела: они являются главными детерминантами специфичности к антигену.

[150] Точное определение границ и длины CDR является предметом разных классификаций и систем нумерации. Следовательно, CDR могут указываться согласно Kabat, Chothia, контактной или любой другой системе определения границ, включая

систему нумерации, описанную в данном документе. Несмотря на отличающиеся границы, каждая из данных систем имеет некоторую степень перекрытия того, что составляет так называемые "гипервариабельные области" в пределах переменных последовательностей. Следовательно, определения CDR согласно данным системам могут отличаться длиной и граничными участками с учетом прилегающей каркасной области. См., например, Kabat (подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей), Chothia (подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело) и/или MacCallum (Kabat et al., в указанной работе; Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 1987, 196: 901-917; и MacCallum et al., *J. Mol. Biol.*, 1996, 262: 732). Еще одним стандартом для определения характеристик антигенсвязывающего участка является определение AbM, используемое в программном обеспечении для моделирования антител AbM от Oxford Molecular. См., например, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. B: Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В случае, если две методики идентификации остатков позволяют определить области перекрытия, но не идентичные области, их можно использовать в комбинации для определения гибридной CDR. Однако нумерация согласно так называемой системе Kabat является предпочтительной.

[151] Как правило, CDR образуют петлевую структуру, которая может быть классифицирована как каноническая структура. Термин "каноническая структура" относится к конформации основной цепи, которую принимают антигенсвязывающие (CDR) петли. По результатам сравнительных структурных исследований было обнаружено, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют только ограниченный набор доступных конформаций. Каждая каноническая структура может характеризоваться углами вращения полипептидного скелета. Следовательно, соответствующие петли у разных антител могут характеризоваться очень сходной трехмерной структурой, несмотря на высокую аминокислотную вариабельность в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.*, 1987, 196: 901; Chothia et al., *Nature*, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, *J. Mol. Biol.*, 1996, 263: 800). Кроме того, существует взаимосвязь между принимаемой петлевой структурой и окружающими ее аминокислотными последовательностями. Конформация конкретного канонического класса определяется длиной петли и аминокислотными остатками, находящимися в ключевых положениях в петле, а также в консервативной каркасной области (т. е. за пределами петли). Следовательно, отнесение к конкретному каноническому классу можно проводить на основании присутствия этих ключевых аминокислотных остатков.

[152] Термин "каноническая структура" может также включать особенности линейной последовательности антитела, например, перечисленные в Kabat (Kabat et al., в указанной работе). Схема (система) нумерации по Kabat является широко применяемым стандартом для нумерации аминокислотных остатков переменной области антитела согласованным образом и является предпочтительной схемой, применяемой в настоящем изобретении, что также упоминается в другом месте данного документа. Для определения

канонической структуры антитела также можно использовать дополнительные структурные особенности. Например, отличия, которые не в полной мере отображает система нумерации по Kabat, можно описать с помощью системы нумерации по Chothia et al. и/или выявить с помощью других методик, например, кристаллографии или двух- или трехмерного компьютерного моделирования. Соответственно, данную последовательность антитела можно поместить в канонический класс, что позволяет, среди прочего, идентифицировать соответствующие последовательности класса (например, исходя из необходимости включения разнообразных канонических структур в библиотеку). Система нумерации аминокислотных последовательностей антител по Kabat и структурные особенности, описанные Chothia et al. в указанной работе, а также их применение для интерпретации канонических аспектов структуры антитела, описаны в литературе. Субъединичные структуры и трехмерные конфигурации иммуноглобулинов различных классов хорошо известны из уровня техники. Обзор структуры антител см. в *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

[153] CDR3 легкой цепи и особенно CDR3 тяжелой цепи могут образовывать наиболее важные детерминанты при связывании антигена в пределах переменных областей легкой и тяжелой цепей. В некоторых антителах или конструкциях/связывающих доменах CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, образует основную площадь контакта между антигеном и антителом. Схемы отбора *in vitro*, в которых варьируется только CDR3, можно использовать для изменения связывающих свойств антитела или конструкции/связывающего домена или определения того, какие остатки вносят вклад в связывание антигена. Следовательно, CDR3, как правило, является самым большим источником молекулярного разнообразия в пределах связывающего участка антитела. Например, длина CDR-H3 может составлять всего два аминокислотных остатка или более 26 аминокислот.

[154] В классическом полноразмерном антителе или иммуноглобулине каждая легкая (L) цепь связана с тяжелой (H) цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или несколькими дисульфидными связями в зависимости от изоформа H-цепи. Константный домен тяжелой цепи (CH), расположенный наиболее близко к VH, обычно обозначается как CH1. Константные ("C") домены не принимают непосредственного участия в связывании антигена, но проявляют различные эффекторные функции, такие как антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (ADCC) и активация системы комплемента (комплементзависимая цитотоксичность, CDC). Fc-область антитела является "хвостовой" областью классического антитела, которая взаимодействует с рецепторами клеточной поверхности, называемыми Fc-рецепторами, и некоторыми белками системы комплемента. В изоформах антител IgG, IgA и IgD Fc-область состоит из двух идентичных белковых фрагментов, полученных из второго и третьего константных доменов (CH2 и CH3) двух тяжелых цепей антитела. Fc-области IgM и IgE содержат три константных домена тяжелой цепи (CH2, CH3 и CH4) в каждой полипептидной цепи. Fc-области также содержат часть так

называемой "шарнирной" области, удерживаемой вместе одной или несколькими дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями. Fc-область встречающегося в природе IgG несет высококонсервативный сайт N-гликозилирования. Гликозилирование Fc-фрагмента является необходимым для активности, опосредованной Fc-рецептором.

[155] ADCC представляет собой механизм клеточноопосредованной иммунной защиты, в котором эффекторная клетка иммунной системы активно лизирует клетку-мишень, мембранные поверхностные антигены которой были связаны специфическими антителами. Для ADCC требуется наличие иммунной эффекторной клетки, которая, как известно, согласно классическим представлениям является естественной клеткой-киллером (NK), которая, как правило, взаимодействует с антителами IgG. Однако ADCC также могут опосредовать макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы. ADCC, встречающаяся в природе, предусматривает активацию эффекторных клеток, экспрессирующих Fc-рецепторы, антителами, экспрессирующими Fc-часть. Например, наиболее распространенный Fc-рецептор на поверхности NK-клетки называется CD16 или FcγRIII. После связывания Fc-рецептора с Fc-областью IgG NK-клетка высвобождает цитотоксические факторы, вызывающие гибель клетки-мишени. Аналогично Fc-рецептор (FcεRI) эозинофила будет распознавать IgE. В отличие от этого, при CDC молекула "C1q" системы комплемента связывается с Fc-областью антитела, и данное связывание запускает каскад реакций системы комплемента, который приводит к образованию мембраноатакующего комплекса (MAC) на поверхности клетки-мишени, в результате классического пути активации системы комплемента. В случае с терапевтическими антителами как ADCC, так и CDC можно модулировать с помощью конструирования изотипа Fc, генетических мутаций в Fc или модификаций профиля гликозилирования Fc. Как используется в данном документе, полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению не индуцируют ADCC в обычном понимании. Вместо этого полипептиды могут привлекать T-клетки и индуцировать опосредованную T-клетками цитотоксичность, т. е. путем секреции перфорины и/или индуцирования апоптоза.

[156] Последовательности генов антител после сборки и соматической мутации являются весьма изменчивыми, и эти изменчивые гены по оценкам кодируют 1010 различных молекул антител (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Соответственно, в иммунной системе обеспечивается репертуар иммуноглобулинов. Термин "репертуар" относится к по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, полностью или частично полученной из по меньшей мере одной последовательности, кодирующей по меньшей мере один иммуноглобулин. Последовательность(последовательности) можно получить путем перестройки V-, D- и J-сегментов генов тяжелых цепей и V- и J-сегментов генов легких цепей *in vivo*. В качестве альтернативы последовательность(последовательности) можно получать из клетки, например, при стимуляции *in vitro*, в ответ на которую происходит перестройка. В качестве альтернативы часть последовательности(последовательностей) или всю(все)

последовательность(последовательности) можно получать посредством сплайсинга ДНК, синтеза нуклеотидов, мутагенеза и других способов, см., например, патент США 5565332. Репертуар может включать только одну последовательность или может включать множество последовательностей, включая последовательности из генетически разнородной совокупности.

[157] Предполагается, что полипептидная конструкция по настоящему изобретению имеет цистеиновый зажим в первом домене. Данный цистеиновый зажим может быть введен для улучшения стабильности конструкции. См., например, US 2016/0193295.

[158] В одном варианте осуществления настоящего изобретения CLDN6-связывающий паратоп (антигенсвязывающая (эпитопсвязывающая) структура) одного домена конструкции по настоящему изобретению содержит VH-область, имеющую аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 193.

[159] В дополнительном варианте осуществления CLDN6-специфичный паратоп, т. е. антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен конструкции по настоящему изобретению, содержит VL-область, имеющую аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 194.

[160] В другом варианте осуществления CLDN6-специфичный паратоп, т. е. антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен конструкции по настоящему изобретению, содержит VH-область и VL-область, имеющие аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 11+12 (VH+VL), SEQ ID NO: 25+26, SEQ ID NO: 39+40, SEQ ID NO: 67+68 или SEQ ID NO: 193+194 (VH+VL).

[161] В еще одном дополнительном варианте осуществления CLDN6-специфичный паратоп, т. е. антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен конструкции по настоящему изобретению, содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 204, в частности SEQ ID NO: 19 и 22.

[162] Как описано в данном документе выше, в настоящем изобретении предусмотрен вариант осуществления, где полипептидная конструкция представлена в формате, выбранном из группы, состоящей из (scFv)<sub>2</sub>, scFv-однодоменного mAb, диател и олигомеров любого из вышеупомянутых форматов. Термин "представлен в формате" не исключает того, что конструкция может быть дополнительно модифицирована, например, посредством присоединения других компонентов, описанных в данном документе, или слияния с ними. Согласно одному варианту осуществления полипептидной конструкции по настоящему изобретению домены, содержащие описанные в данном документе паратопы, представлены в формате scFv. В случае с scFv VH-область и VL-область расположены в порядке VH-VL или VL-VH (от N- к C-концу). Предполагается, что VH- и

VL-области доменов, содержащих описанные в данном документе паратопы, соединены посредством линкера, предпочтительно пептидного линкера. Согласно одному варианту осуществления доменов, содержащих описанные в данном документе паратопы, VH-область расположена с N-концевой стороны от линкера, а VL-область расположена с C-концевой стороны от линкера. Другими словами, в одном варианте осуществления доменов, содержащих описанные в данном документе паратопы, scFv содержит в направлении от N-конца к C-концу: VH-линкер-VL. Кроме того, предполагается, что домены конструкции, содержащие описанные в данном документе паратопы, соединены посредством линкера, предпочтительно пептидного линкера. Конструкция, например, может содержать домены в таком порядке (от N-конца к C-концу): первый домен - линкер - второй дополнительный домен. Также возможен обратный порядок (дополнительный домен - линкер - первый домен).

[163] Линкеры предпочтительно представляют собой пептидные линкеры, более предпочтительно короткие пептидные линкеры. В соответствии с настоящим изобретением "пептидный линкер" содержит аминокислотную последовательность, которая соединяет аминокислотные последовательности одного домена (вариабельного и/или связывающего) с другим доменом (например, вариабельным доменом или связывающим доменом) конструкции. Необходимой технической особенностью такого пептидного линкера является то, что у него отсутствует какая-либо полимеризационная активность. К подходящим пептидным линкерам относятся линкеры, описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или WO 88/09344. Пептидные линкеры также можно использовать для присоединения других доменов, или модулей, или областей (таких как домены, удлиняющие период полувыведения) к конструкции по настоящему изобретению. Примеры применимых пептидных линкеров показаны под SEQ ID NO: 563-575 и SEQ ID NO: 679. В данном контексте "короткий" линкер имеет от 2 до 50 аминокислот, предпочтительно от 3 до 35, от 4 до 30, от 5 до 25, от 6 до 20 или от 6 до 17 аминокислот. Длина линкера, расположенного между двумя вариабельными областями одного связывающего домена, может отличаться от длины линкера между двумя связывающими доменами (например, может быть больше нее). Например, длина линкера между двумя вариабельными областями одного связывающего домена может составлять от 7 до 15 аминокислот, предпочтительно от 9 до 13, а длина линкера между двумя связывающими доменами может составлять от 3 до 10 аминокислот, предпочтительно от 4 до 8. Дополнительно предполагается, что пептидные линкеры представляют собой глицин-сериновые линкеры, как, например, линкеры, приведенные под SEQ ID NO: 563-575 и SEQ ID NO: 679. Большинство аминокислот в глицин-сериновых линкерах выбраны из глицина и серина.

[164] В случае применения линкера данный линкер предпочтительно имеет длину и последовательность для обеспечения того, чтобы каждый из первого и второго доменов независимо друг от друга мог сохранять свою отличающуюся специфичность связывания. Для пептидных линкеров, которые соединяют по меньшей мере два связывающих домена

(или две переменные области, образующие один связывающий домен) в конструкции, предполагаются такие пептидные линкеры, которые содержат лишь немного аминокислотных остатков, например, 12 аминокислотных остатков или меньше. Таким образом, предпочтительными являются пептидные линкеры из 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 аминокислотных остатков. Предполагается, что пептидный линкер с менее чем 5 аминокислотами содержит 4, 3, 2 или одну аминокислоту, причем предпочтительными являются Gly-богатые линкеры. Линкер из "одной аминокислоты" в контексте указанного "пептидного линкера" представляет собой Gly. Другой вариант осуществления пептидного линкера характеризуется аминокислотной последовательностью Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т. е. Gly<sub>4</sub>Ser (SEQ ID NO: 563), или ее полимерами, т. е. (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>x</sub>, где x представляет собой целое число, равняющееся 1 или больше (например, 2 или 3). Применимые линкеры приведены под SEQ ID NO: 563-575 и SEQ ID NO: 679. Характеристики указанных пептидных линкеров известны из уровня техники и описаны, например, в Dall'Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) и Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80). Предпочтительными являются пептидные линкеры, которые не способствуют образованию каких-либо вторичных структур. Связь указанных доменов друг с другом может быть обеспечена, например, с помощью генной инженерии. Способы получения слитых и функционально связанных биспецифических одноцепочечных конструкций и их экспрессии в клетках млекопитающих или бактериях хорошо известны из уровня техники (например, WO 99/54440 или Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001).

[165] Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения полипептидная конструкция по настоящему изобретению представляет собой "одноцепочечную конструкцию". Также предполагается, что первый или второй либо оба связывающих домена могут быть представлены в формате "одноцепочечного Fv" (scFv). Хотя два домена Fv-фрагмента - VL и VH - кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов с помощью искусственного линкера, описанного в данном документе выше, который позволяет им образовать единую белковую цепь, в которой VL- и VH-области спариваются с образованием моновалентной молекулы; см. например, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). Данные фрагменты антител получают с применением традиционных методик, известных специалистам в данной области, и фрагменты оценивают в отношении функции таким же образом, как полноразмерные антитела или IgG. Следовательно, одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) представляет собой слитый белок из переменной области тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) иммуноглобулинов, обычно соединенных с помощью короткого линкерного пептида. Обычно линкер богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или также треонином для обеспечения растворимости и может соединять N-конец VH с C-концом VL либо наоборот. Данный белок сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление

константных областей и введение линкера.

[166] Биспецифические одноцепочечные молекулы известны из уровня техники и описаны в WO 99/54440, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970, Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197, Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56. Методики, описанные для получения одноцепочечных конструкций (см., среди прочего, патент США 4946778, Kontermann and Dübel (2010), в указанной работе, и Little (2009), в указанной работе), можно адаптировать для получения одноцепочечных конструкций, селективно и предпочтительно специфично распознающих выбранную(выбранные) мишень(мишени).

[167] Двухвалентные (также называемые бивалентными) или биспецифические одноцепочечные переменные фрагменты (би-scFv или ди-scFv), имеющие формат (scFv)<sub>2</sub>, можно конструировать посредством связывания двух молекул scFv (например, с помощью линкеров, описанных в данном документе ранее). Связывание можно осуществлять путем получения одной полипептидной цепи с двумя VH-областями и двумя VL-областями с образованием tandemных scFv (см., например, Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244). Другой возможностью является создание молекул scFv с линкерными пептидами, которые слишком коротки для того, чтобы две переменные области сворачивались вместе (например, приблизительно пять аминокислот), что заставляет scFv димеризоваться. В данном случае VH и VL связывающего домена (связывающегося с антигеном-мишенью CLDN6 либо CD3) не соединены непосредственно с помощью пептидного линкера. Таким образом, VH из CD3-связывающего домена, например, может быть слита с VL из CLDN6-связывающего домена посредством пептидного линкера, и VH из CLDN6-связывающего домена может быть слита с VL из CD3-связывающего домена посредством такого пептидного линкера. Данный тип известен как диатела (см., например, Hollinger, Philipp et al., (July 1993) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (14): 6444-8).

[168] Конструкции, обозначенные как "однодоменные конструкции" (или иногда "конструкции на основе антител"), содержат одну (мономерную) переменную область антитела, которая может селективно связываться со специфическим антигеном независимо от других переменных областей. Первые однодоменные антитела были сконструированы из антител из тяжелых цепей, обнаруженных у верблюдовых, и они называются VHH-фрагментами. Хрящевые рыбы также имеют антитела из тяжелых цепей (IgNAR), из которых можно получать однодоменные антитела, называемые VNAR-фрагментами. Альтернативный подход заключается в разделении димерных переменных областей обычных иммуноглобулинов на мономеры с получением, таким образом, VH или VL в виде однодоменного Ab. Хотя большинство исследований с однодоменными антителами в настоящее время основано на переменных областях тяжелой цепи, также было показано, что наноантитела, полученные из легких цепей, специфично связываются

с эпитопами-мишенями. Примеры однодоменных антител называются sdAb, наноантителами или антителами с одним переменным доменом. Следовательно, (однодоменное mAb)<sub>2</sub> представляет собой моноклональную конструкцию, состоящую из (по меньшей мере) двух однодоменных моноклональных конструкций, которые по отдельности выбраны из группы, содержащей VH, VL, VHH и VVNAR. Линкер предпочтительно представлен в виде пептидного линкера. Аналогичным образом, "scFv-однодоменное mAb" представляет собой моноклональную конструкцию, состоящую из по меньшей мере одного однодоменного антитела, описанного выше, и одной молекулы scFv, описанной выше. В этом случае также линкер предпочтительно представлен в виде пептидного линкера.

[169] Также предполагается, что полипептидная конструкция по настоящему изобретению обладает дополнительной функцией помимо ее функции связывания с молекулами-мишенями CLDN6 и CD3. В данном формате конструкция может представлять собой трифункциональную или полифункциональную конструкцию благодаря нацеливанию на клетки-мишени посредством связывания CLDN6, опосредованию активности цитотоксических Т-клеток посредством связывания CD3 и обеспечению дополнительной функции, как, например, с помощью средств или доменов для улучшения или удлинения периода полувыведения из сыворотки крови, полностью функционального или модифицированного константного Fc-домена, опосредующего цитотоксичность посредством привлечения эффекторных клеток, метки (флуоресцентной и т. д.), терапевтического средства, такого как токсин или радионуклид, и т. д.

[170] Примеры средств или доменов для удлинения периода полувыведения из сыворотки крови в полипептидах/полипептидных конструкциях по настоящему изобретению включают пептиды, белки или домены белков, которые слиты с полипептидами/полипептидными конструкциями или иным образом присоединены к ним. Группа пептидов, белков или доменов белков включает пептиды, связывающиеся с другими белками, с предпочтительным фармакокинетическим профилем в организме человека, такие как сывороточный альбумин (см. WO 2009/127691). Альтернативная идея применения таких пептидов, удлиняющих период полувыведения, предусматривает пептиды, связывающиеся с неонатальным Fc-рецептором (FcRn, см. WO 2007/098420), которые также можно применять в конструкциях по настоящему изобретению. Идея присоединения более крупных доменов белков или полных белков предусматривает слияние с сывороточным альбумином человека, вариантами или мутантными формами сывороточного альбумина человека (см. WO 2011/051489, WO 2012/059486, WO 2012/150319, WO 2013/135896, WO 2014/072481, WO 2013/075066) или их доменами, а также слияние с константной областью (Fc-доменом) иммуноглобулина и ее вариантами. Такие варианты Fc-доменов называются доменами на основе Fc и, например, могут быть оптимизированными/модифицированными для обеспечения возможности требуемого спаривания димеров или мультимеров, устранения связывания Fc-рецепторов (например, чтобы избежать ADCC или CDC) или по другим причинам. Дополнительная идея

удлинения периода полувыведения веществ или молекул в организме человека, которая известна из уровня техники, заключается в пегилировании этих молекул (таких как конструкции по настоящему изобретению).

[171] В одном варианте осуществления полипептиды/полипептидные конструкции в соответствии с настоящим изобретением связаны (например, с помощью пептидной связи) с партнером по слиянию (таким как белок, полипептид или пептид), например, для удлинения периода полувыведения конструкции из сыворотки крови. Такие партнеры по слиянию могут быть выбраны из сывороточного альбумина человека ("HSA" или "HALB"), а также вариантов его последовательности, пептидов, связывающихся с HSA, пептидов, связывающихся с FcRn ("FcRn BP"), или конструкций, содержащих Fc-область (полученную из антитела). Иллюстративные последовательности таких партнеров по слиянию приведены под SEQ ID NO: 576-637. В целом, партнеры по слиянию могут быть связаны с N-концом или с C-концом конструкций в соответствии с настоящим изобретением либо непосредственно (например, с помощью пептидной связи), либо посредством пептидного линкера, такого как (GGGS)<sub>n</sub> (где "n" представляет собой целое число, равняющееся 2 или больше, например, 2, 3 или 4). Подходящие пептидные линкеры обсуждаются выше и показаны под SEQ ID NO: 563-575.

[172] Следовательно, предполагается, что полипептидная конструкция в соответствии с настоящим изобретением содержит полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

VL (содержащая часть паратопа, связывающего CLDN6) - (G4S)<sub>3</sub> - VH (содержащая часть паратопа, связывающего CLDN6) - пептидный линкер (SG4S) - VH (содержащая часть паратопа, связывающего CD3) - (G4S)<sub>3</sub> - VL (содержащая часть паратопа, связывающего CD3) - пептидный линкер (G4) - мономер Fc (часть HLE-домена) - (G4S)<sub>6</sub> - мономер Fc (часть HLE-домена); или

VH (содержащая часть паратопа, связывающего CLDN6) - (G4S)<sub>3</sub> - VL (содержащая часть паратопа, связывающего CLDN6) - пептидный линкер (SG4S) - VH (содержащая часть паратопа, связывающего CD3) - (G4S)<sub>3</sub> - VL (содержащая часть паратопа, связывающего CD3) - пептидный линкер (G4) - мономер Fc (часть HLE-домена) - (G4S)<sub>6</sub> - мономер Fc (часть HLE-домена).

[173] Следовательно, предполагается, что полипептидная конструкция в соответствии с настоящим изобретением содержит:

полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 194;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 193;

(b) полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 193;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 194;

(c) полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 194, в частности SEQ ID NO: 12;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 193, в частности SEQ ID NO: 11;

(d) полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39 и SEQ ID NO: 67,

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 и 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40 и SEQ ID NO: 68;

(e) полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 194;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 193;

(f) полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 194;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 193;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 565, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 563, 564, 566-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19, 22, 33, 36, 47, 50, 75, 78, 201 и 204, в частности 19 и 22;

(g) полипептид, содержащий в следующем порядке от N-конца к C-концу:

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 193;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 564-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 194;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 565, который может быть замещен любой из SEQ ID NO: 563, 564, 566-575 или 679; и

полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19, 22, 33, 36, 47, 50, 75, 78, 201 и 204, в частности 19 и 22.

[174] Согласно другому варианту осуществления конструкция по настоящему изобретению содержит (в дополнение к доменам, содержащим описанные в данном документе паратопы, связывающие CLDN6 и CD3) дополнительный домен, который содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен CH2 и CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера. Предполагается, что указанный третий домен содержит в порядке от N-конца к C-концу: шарнирная область-CH2-CH3-линкер-шарнирная область-CH2-CH3. Аминокислотные последовательности, которые можно использовать для указанного третьего домена, приведены под SEQ ID NO: 581-637.

Каждый из указанных полипептидных мономеров может иметь аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 630-637, или последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную этим последовательностям.

[175] Один предпочтительный полипептидный мономер приведен под SEQ ID NO: 622, а предпочтительный третий домен приведен под SEQ ID NO: 630.

[176] В другом варианте осуществления первый и второй домены конструкции по настоящему изобретению слиты с третьим доменом посредством пептидного линкера, который, например, выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574 и 575 и SEQ ID NO: 679.

[177] В рамках настоящего изобретения "шарнирная область" представляет собой шарнирную область IgG. Данную область можно идентифицировать по аналогии с применением нумерации по Kabat, см., например, положения 223-243 по Kabat. В рамках вышеизложенного минимальным требованием для "шарнирной области" являются аминокислотные остатки, соответствующие участку последовательности IgG1 от D231 до P243 согласно нумерации по Kabat. Термины "CH2" и "CH3" относятся к константным областям 2 и 3 тяжелой цепи иммуноглобулина. Данные области также можно идентифицировать по аналогии с применением нумерации по Kabat, см., например, положения 244-360 по Kabat для CH2 и положения 361-478 по Kabat для CH3. Понятно, что между иммуноглобулинами существуют некоторые отличия с точки зрения их Fc-области IgG1, Fc-области IgG2, Fc-области IgG3, Fc-области IgG4, Fc-области IgM, Fc-области IgA, Fc-области IgD и Fc-области IgE (см., например, Padlan, *Molecular Immunology*, 31(3), 169-217 (1993)). Термин Fc-область относится к последним двум константным областям тяжелой цепи IgA, IgD и IgG и последним трем константным областям тяжелой цепи IgE и IgM. Fc-область может также содержать гибкую шарнирную область с N-концевой стороны от данных доменов. В случае IgA и IgM Fc-область может содержать J-цепь. В случае IgG Fc-область содержит домены CH2 и CH3 иммуноглобулина и шарнирную область между первыми двумя доменами и CH2. Хотя границы Fc-области иммуноглобулина могут варьироваться, в качестве примера Fc-часть тяжелой цепи IgG человека, содержащая функциональную шарнирную область, домены CH2 и CH3, может определяться, например, как содержащая остатки от D231 (домен шарнирной области) до P476 (C-конец домена CH3) или от D231 до L476 соответственно в случае IgG4, где нумерация представляет собой нумерацию согласно Kabat.

[178] Следовательно, полипептидная конструкция по настоящему изобретению может содержать в порядке от N- к C-концу:

(а) один домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), связывающий эпитоп CLDN6;

(b) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575, в частности 563, 568, 570-575, более конкретно SEQ ID NO: 570;

(c) другой домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую

(эпитопсвязывающую) структуру), связывающий эпитоп CD3;

(d) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575 и SEQ ID NO: 679, в частности SEQ ID NO: 679;

(e) один полипептидный мономер домена, удлиняющего период полувыведения (содержащего шарнирную область, домен CH2 и CH3), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 630-637, в частности SEQ ID NO: 630;

(f) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575, в частности SEQ ID NO: 573; и

(g) другой полипептидный мономер домена, удлиняющего период полувыведения (содержащего шарнирную область, домен CH2 и CH3), имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 630-637, в частности SEQ ID NO: 630.

[179] Также предполагается, что полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит в порядке от N- к C-концу:

один домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), связывающий эпитоп CLDN6, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 204, в частности SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, более конкретно SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22; где пептидный линкер, содержащийся в этих последовательностях и имеющий SEQ ID NO: 570, может быть замещен любой из SEQ ID NO: 563-575;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563, 565, 566, 569, 570, в частности SEQ ID NO: 565;

другой домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), связывающий эпитоп CD3, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 542-562 и 678; где пептидный линкер, содержащийся в этих последовательностях, выбран из аминокислот, имеющих SEQ ID NO: 563-575 и 679;

пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575; и

дополнительный домен, содержащий одну или несколько аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 630-637, в частности SEQ ID NO: 630, и пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575, в частности SEQ ID NO: 573.

[180] Следовательно, в одном варианте осуществления полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит полипептид или состоит из полипептида, который

имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427, и 430, в частности 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, более конкретно 21, 24, 35, 38, 49, 52, 77 и 80 и в частности 21, 35, 49 и 77.

[181] Ковалентные модификации полипептидов/полипептидных конструкций также включены в объем настоящего изобретения и обычно, но не всегда, осуществляются посттрансляционно. Например, несколько типов ковалентных модификаций конструкции вводятся в молекулу посредством осуществления реакции между конкретными аминокислотными остатками конструкции и органическим дериватирующим средством, которое может реагировать с выбранными боковыми цепями или с N- или C-концевыми остатками. Дериватизация с помощью бифункциональных средств применима для сшивания конструкций по настоящему изобретению с водонерастворимой матрицей- или поверхностью-подложкой для применения в разнообразных способах. Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто дезамидируют до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков соответственно. В качестве альтернативы данные остатки дезамидируют в умеренно кислых условиях. Любая форма данных остатков находится в пределах объема настоящего изобретения. Другие модификации включают гидроксирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование  $\alpha$ -аминогрупп боковых цепей лизина, аргинина и гистидина (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), ацетилирование N-концевой аминогруппы и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[182] Другой тип ковалентной модификации конструкций, включенных в объем настоящего изобретения, включает изменение паттерна гликозилирования белка. Как известно из уровня техники, паттерны гликозилирования могут зависеть как от последовательности белка (например, присутствия или отсутствия конкретных аминокислотных остатков, участвующих в гликозилировании, обсуждаемых ниже), так и от клетки- или организма-хозяина, в которых продуцируется белок. Конкретные системы экспрессии обсуждаются ниже. Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное относится к присоединению углеводного компонента к боковой цепи остатка аспарагина. Последовательности трипептидов аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, за исключением пролина, являются последовательностями распознавания для ферментативного присоединения углеводного компонента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих последовательностей трипептидов в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, наиболее часто к серину или треонину,

хотя также могут использоваться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[183] Добавление сайтов гликозилирования в конструкцию удобно осуществлять путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или несколько из вышеописанных последовательностей трипептидов (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение также можно выполнять путем добавления одного или нескольких остатков серина или треонина в исходную последовательность или замены на них (для сайтов O-связанного гликозилирования). Для удобства аминокислотная последовательность конструкции может быть изменена посредством изменений на уровне ДНК, в частности путем осуществления мутаций в ДНК, кодирующей полипептид, в предварительно выбранных основаниях таким образом, чтобы создавались кодоны, которые будут транслироваться в требуемые аминокислоты.

[184] Другим способом увеличения количества углеводных компонентов в конструкции является химическое или ферментативное связывание гликозидов с белком. Данные процедуры являются преимущественными по той причине, что они не требуют продуцирования белка в клетке-хозяине, которая обладает способностями к гликозилированию для обеспечения N- и O-связанного гликозилирования. В зависимости от используемого способа связывания сахар(сахара) может(могут) присоединяться к: (a) аргинину и гистидину, (b) свободным карбоксильным группам, (c) свободным сульфгидрильным группам, таким как в цистеине, (d) свободным гидроксильным группам, таким как в серине, треонине или гидроксипролине, (e) ароматическим остаткам, таким как фенилаланин, тирозин или триптофан, или (f) амидной группе глутамина. Эти способы описаны в WO 87/05330, а также в Aplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306.

[185] Удаление углеводных компонентов, присутствующих в исходной конструкции, можно осуществлять химическим или ферментативным способом. Для химического дегликозилирования требуется воздействие на белок соединения трифторметансульфоновой кислоты или эквивалентного соединения. Данная обработка приводит к отщеплению большинства или всех сахаров за исключением связывающего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), при этом полипептид остается нетронутым. Химическое дегликозилирование описано в Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 и в Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131. Ферментативное отщепление углеводных компонентов в полипептидах может достигаться с помощью целого ряда эндо- и экзогликозидаз, описанных в Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350. Гликозилирование в потенциальных сайтах гликозилирования можно предотвратить с помощью соединения туникамицина, описанного в Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105. Туникамицин блокирует образование N-гликозидных связей белка.

[186] Другие модификации конструкции также подразумеваются в данном документе. Например, другой тип ковалентной модификации конструкции включает связывание конструкции с различными небелковыми полимерами, включая полиолы, так, как это изложено в патентах США №№ 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 или

4179337. Кроме того, как известно из уровня техники, аминокислотные замены можно выполнять в различных положениях в конструкции, например, для облегчения добавления полимеров, таких как полиэтиленгликоль (PEG).

[187] В некоторых вариантах осуществления ковалентная модификация конструкций по настоящему изобретению включает добавление одной или нескольких меток. Метящую группу можно связывать с конструкцией с помощью спейсерных плеч различной длины, чтобы уменьшить потенциальное стерическое затруднение. Из уровня техники известны различные способы мечения белков, и их можно применять при осуществлении настоящего изобретения. Термин "метка" или "метящая группа" относится к любой выявляемой метке. В целом, метки делятся на множество классов в зависимости от анализа, в котором предполагается их выявление; при этом следующие примеры включают без ограничения:

изотопные метки, которые могут являться радиоактивными или тяжелыми изотопами, такими как радиоизотопы или радионуклиды (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ );

магнитные метки (например, магнитные частицы);

редокс-активные компоненты;

оптические красители (включая без ограничения хромофоры, люминофоры и флуорофоры), такие как флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, лантаноидные люминофоры), хемилюминесцентные группы и флуорофоры, которые могут быть "низкомолекулярными" флуоресцирующими средствами или белковыми флуоресцирующими средствами;

ферментативные группы (например, пероксидазу хрена,  $\beta$ -галактозидазу, люциферазу, щелочную фосфатазу);

биотинилированные группы;

предварительно определенные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности "лейциновых застежек", связывающие участки для вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки и т. д.).

[188] Под "флуоресцентной меткой" подразумевают любую молекулу, которая может быть выявлена с помощью присущих ей флуоресцентных свойств. Подходящие флуоресцентные метки включают без ограничения флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метилкумарины, пирен, малахитовый зеленый, стильбен, желтый люцифер, Cascade BlueJ, тexasский красный, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, орегонский зеленый, красители Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow и R-фиикоэритрин (PE) (Molecular Probes, Юджин, Орегон), FITC, родамин и тexasский красный (Pierce, Рокфорд, Иллинойс), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Питтсбург, Пенсильвания). Подходящие оптические красители, включая

флуорофоры, описаны в *Molecular Probes Handbook* от Richard P. Haugland.

[189] Подходящие белковые флуоресцентные метки также включают без ограничения зеленый флуоресцентный белок, включая GFP из видов *Renilla*, *Ptilosarcus* или *Aequorea* (Chalfie et al., 1994, *Science* 263:802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc., номер доступа в GenBank U55762), синий флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Монреаль, Квебек, Канада Н3Н 1J9; Stauber, 1998, *Biotechniques* 24:462-471; Heim et al., 1996, *Curr. Biol.* 6:178-182), усиленный желтый флуоресцентный белок (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люциферазу (Ichiki et al., 1993, *J. Immunol.* 150:5408-5417),  $\beta$ -галактозидазу (Nolan et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2603-2607) и *Renilla* (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, патенты США №№ 5292658; 5418155; 5683888; 5741668; 5777079; 5804387; 5874304; 5876995; 5925558).

[190] Домены "лейциновые застёжки" представляют собой пептиды, которые способствуют олигомеризации белков, в которых они находятся. "Лейциновые застёжки" были первоначально идентифицированы в нескольких ДНК-связывающих белках (Landschulz et al., 1988, *Science* 240:1759) и с тех пор были обнаружены в целом ряде различных белков. К известным "лейциновым застёжкам" относятся встречающиеся в природе пептиды и их производные, которые димеризуются или тримеризуются. Примеры доменов "лейциновых застёжек", подходящих для получения растворимых олигомерных белков, описаны в РСТ-заявке WO 94/10308, а "лейциновая застёжка", полученная из белка D легочного сурфактанта (SPD), описана в Hoppe et al., 1994, *FEBS Letters* 344:191. Применение модифицированной "лейциновой застёжки", которая обеспечивает возможность стабильной тримеризации слитого с ней гетерологичного белка, описано в Fanslow et al., 1994, *Semin. Immunol.* 6:267-78.

[191] Полипептидная конструкция по настоящему изобретению также может содержать дополнительные домены, которые, например, применимы при выделении молекулы или связаны с адаптированным фармакокинетическим профилем молекулы. Домены, применимые для выделения конструкции, могут быть выбраны из пептидных мотивов или вторично введенных компонентов, которые могут захватываться в способе выделения, например, в колонке для выделения. Неограничивающие варианты осуществления таких дополнительных доменов включают пептидные мотивы, известные как Мус-метка, НАТ-метка, НА-метка, ТАР-метка, GST-метка, хитинсвязывающий домен (СВD-метка), мальтозосвязывающий домен (МВР-метка), FLAG-метка, Strep-метка и ее варианты (например, StrepII-метка) и His-метка. Все конструкции, раскрытые в данном документе, характеризующиеся идентифицированными CDR, могут содержать домен His-метку, который общеизвестен как повтор последовательных остатков His в аминокислотной последовательности молекулы, например, из пяти остатков His (SEQ ID NO: 638) или шести остатков His (гексагистидин, SEQ ID NO: 639). His-метка может быть расположена, например, на N- или C-конце конструкции. В одном варианте осуществления гексагистидиновая метка (НННННН) связана посредством пептидной

связи с С-концом конструкции в соответствии с настоящим изобретением.

[192] Также предполагается, что полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит полипептид или состоит из полипептида, который имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 22 и 24, и который связан на своем N-конце или на своем С-конце с меткой для очистки белка, предпочтительно посредством пептидной связи (амидной связи). Связывание метки для очистки белка с С-концом полипептида является предпочтительным. Предполагается, что метка для очистки белка представляет собой короткий пептид. Например, длина короткого пептида может составлять 2-30 аминокислот, 4-25 аминокислот, 5-20 аминокислот или 6-19 аминокислот. Примеры меток для очистки белка включают без ограничения AU1-эпитоп (например, приведенный под SEQ ID NO: 644), AU5-эпитоп (например, приведенный под SEQ ID NO: 645), T7-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 646), V5-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 647), В-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 648), E2-эпитоп (например, приведенную под SEQ ID NO: 649), FLAG-эпитоп/FLAG-метку (например, приведенные под SEQ ID NO: 650), Glu-Glu-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 651 или 652), HA-метку, гистициновую аффинную метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 653), HSV-эпитоп (например, приведенный под SEQ ID NO: 654), KT3-эпитоп (например, приведенный под SEQ ID NO: 655), Мус-эпитоп (например, приведенный под SEQ ID NO: 656), полиаргининовую метку (5-6 остатков Arg), полиаспарататную метку (5-16 остатков Asp), полигистициновую метку (2-10 остатков His, обычно 6 остатков His, см., например, SEQ ID NO: 639), полифенилаланиновую метку (обычно 11 остатков Phe), S1-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 659), S-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 660), Strep-метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 661 или 662), универсальную метку (например, приведенную под SEQ ID NO: 663), VSV-G (например, приведенный под SEQ ID NO: 664), белок С (например, приведенный под SEQ ID NO: 665), а также белок А. Предпочтительной является гистициновая метка, в особенности 6х His-метка (SEQ ID NO: 639). Следовательно, дополнительно предполагается, что конструкция по настоящему изобретению состоит из полипептида, который имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 22 и 24, и который связан на своем С-конце с 6хHis-меткой посредством пептидной связи.

[193] Т-клетки или Т-лимфоциты представляют собой тип лимфоцитов (которые сами по себе являются типом лейкоцитов), который играет центральную роль в клеточноопосредованном иммунитете. Существует несколько подгрупп Т-клеток, каждая из которых имеет свою функцию. Т-клетки можно отличить от других лимфоцитов, таких как В-клетки и NK-клетки, по присутствию Т-клеточного рецептора (TCR) на клеточной поверхности. TCR отвечает за распознавание антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), и состоит из двух разных белковых

цепей. У 95% Т-клеток TCR состоит из альфа- ( $\alpha$ ) и бета- ( $\beta$ ) цепи. Когда TCR вступает в контакт с антигенным пептидом и молекулой MHC (комплексом пептид/молекула MHC), происходит активация Т-лимфоцита посредством серии биохимических событий, опосредованных ассоциированными ферментами, корцепторами, специализированными адапторными молекулами и активированными или высвобожденными факторами транскрипции.

[194] Полипептидная конструкция по настоящему изобретению содержит домен, который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки. "CD3" (кластер дифференцировки 3) представляет собой Т-клеточный корцептор, состоящий из четырех цепей. У млекопитающих белковый комплекс CD3 содержит  $\gamma$ - (гамма) цепь CD3,  $\delta$ - (дельта) цепь CD3 и две  $\epsilon$ - (эпсилон) цепи CD3. Эти четыре цепи ассоциируют с Т-клеточным рецептором (TCR) и так называемой  $\zeta$ - (дзета) цепью с образованием "Т-клеточного рецепторного комплекса" и генерированием активирующего сигнала в Т-лимфоцитах.  $\gamma$ - (гамма) цепь CD3,  $\delta$ - (дельта) цепь CD3 и  $\epsilon$ - (эпсилон) цепь CD3 представляют собой близкородственные белки клеточной поверхности из суперсемейства иммуноглобулинов, каждый из которых содержит один внеклеточный домен иммуноглобулина. Внутриклеточные хвосты молекул CD3 содержат один консервативный мотив, известный как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM), который является необходимым для сигнальной способности TCR. Молекула CD3-эпсилон представляет собой полипептид, который у людей кодируется геном CD3-эпсилон, который расположен на хромосоме 11. В контексте настоящего изобретения CD3 понимается как белковый комплекс и Т-клеточный корцептор, который участвует в активации как цитотоксических Т-клеток (необученных CD8+ Т-клеток), так и хелперных Т-клеток (необученных CD4+ Т-клеток). Обычно он состоит из четырех отдельных цепей. В частности, у млекопитающих данный комплекс содержит  $\gamma$ -цепь CD3,  $\delta$ -цепь CD3 и две  $\epsilon$ -цепи CD3. Эти цепи ассоциируют с Т-клеточным рецептором (TCR) и  $\zeta$ -цепью (дзета-цепью) с генерированием активирующего сигнала в Т-лимфоцитах. Молекулы TCR,  $\zeta$ -цепи и CD3 вместе составляют комплекс TCR.

[195] Перенаправленный лизис клеток-мишеней посредством привлечения Т-клеток конструкцией, которая связывается с CD3 на Т-клетке и с белком-мишенью на клетке-мишени, обычно предусматривает образование цитолитических синапсов и доставку перфорины и гранзимов. Привлеченные Т-клетки способны осуществлять серийный лизис клеток-мишеней, и на них не влияют механизмы ускользания от иммунного надзора, противодействующие процессингу и презентации пептидных антигенов или клональной дифференцировке Т-клеток; см., например, WO 2007/042261.

[196] Цитотоксичность, опосредованная конструкциями CLDN6xCD3, может быть измерена различными способами. "Полумаксимальная эффективная концентрация" (EC50) обычно используется как показатель активности биологически активной молекулы, такой как конструкция по настоящему изобретению. Она может быть выражена в молярных единицах. В данном случае измерения цитотоксичности значение EC50 относится к

концентрации конструкции, индуцирующей половинный цитотоксический ответ (лизис клеток-мишеней) между исходным уровнем и максимумом. Эффекторными клетками в анализе цитотоксичности могут представлять собой, например, стимулированные обогатненные CD8-положительные Т-клетки (человека) или нестимулированные моноклеонарные клетки периферической крови (РВМС) (человека). Как правило, можно ожидать, что значение EC50 будет ниже, если в качестве эффекторных клеток используются стимулированные/обогатненные CD8+ Т-клетки, по сравнению с нестимулированными РВМС. Если клетки-мишени происходят от макака или экспрессируют CLDN6 макака или трансфицированы им, эффекторные клетки также должны происходить от макака, как, например, линия Т-клеток макака, например, 4119LnPx. Клетки-мишени должны экспрессировать CLDN6, такой как CLDN6 человека или макака, на клеточной поверхности. Клетки-мишени предпочтительно должны экспрессировать по меньшей мере внеклеточную(внеклеточные) петлю(петли) CLDN6, такие как петля 1 и/или петля 2 CLDN6, на клеточной поверхности. Клетки-мишени могут представлять собой линию клеток (таких как CHO), стабильно или транзичентно трансфицированных CLDN6, например, CLDN6 человека или макака. В качестве альтернативы клетки-мишени могут представлять собой линию CLDN6-положительных клеток с естественной экспрессией, как, например, линию раковых клеток человека. Обычно ожидается, что значения EC50 будут ниже при использовании клеток-мишеней, которые экспрессируют CLDN6 на более высоких уровнях на клеточной поверхности, по сравнению с клетками-мишенями, которые характеризуются более низким целевым показателем экспрессии.

[197] Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (Е:Т) в анализе цитотоксичности обычно составляет приблизительно 10:1, но также может варьироваться. Цитотоксическую активность конструкций CLDN6xCD3 можно измерить в анализе высвобождения хрома-51 (например, при времени инкубации приблизительно 18 часов) или в анализе цитотоксичности на основе FACS (например, при времени инкубации приблизительно 48 часов). Также предполагаются модификации времени инкубации (цитотоксической реакции). Из уровня техники хорошо известны другие способы измерения цитотоксичности, и они включают анализы с МТТ или МТS, анализы по АТР, включая биолуминесцентные анализы, анализ с сульфородаминои В (SRB), анализ с WST, анализ клоногенности и технологию ECIS.

[198] Согласно одному варианту осуществления цитотоксическую активность, опосредованную конструкциями CLDN6xCD3 по настоящему изобретению, измеряют в клеточном анализе цитотоксичности. Ее также можно измерить в анализе высвобождения хрома-51. Предполагается, что значение EC50 для конструкций по настоящему изобретению составляет  $\leq 300$  пМ,  $\leq 280$  пМ,  $\leq 260$  пМ,  $\leq 250$  пМ,  $\leq 240$  пМ,  $\leq 220$  пМ,  $\leq 200$  пМ,  $\leq 180$  пМ,  $\leq 160$  пМ,  $\leq 150$  пМ,  $\leq 140$  пМ,  $\leq 120$  пМ,  $\leq 100$  пМ,  $\leq 90$  пМ,  $\leq 80$  пМ,  $\leq 70$  пМ,  $\leq 60$  пМ,  $\leq 50$  пМ,  $\leq 40$  пМ,  $\leq 30$  пМ,  $\leq 20$  пМ,  $\leq 15$  пМ,  $\leq 10$  пМ или  $\leq 5$  пМ.

[199] Указанные выше значения EC50 могут быть измерены в различных анализах

и при различных условиях. Например, если в качестве эффекторных клеток используются РВМС человека, а в качестве клеток-мишеней используются клетки, трансфицированные CLDN6, такие как клетки CHO, предполагается, что значение EC50 для конструкции CLDN6xCD3 составляет  $\leq 500$  пМ,  $\leq 400$  пМ,  $\leq 300$  пМ,  $\leq 280$  пМ,  $\leq 260$  пМ,  $\leq 250$  пМ,  $\leq 240$  пМ,  $\leq 220$  пМ,  $\leq 200$  пМ,  $\leq 180$  пМ,  $\leq 160$  пМ,  $\leq 150$  пМ,  $\leq 140$  пМ,  $\leq 120$  пМ,  $\leq 100$  пМ,  $\leq 90$  пМ,  $\leq 80$  пМ,  $\leq 70$  пМ,  $\leq 60$  пМ,  $\leq 50$  пМ,  $\leq 40$  пМ,  $\leq 30$  пМ,  $\leq 20$  пМ,  $\leq 15$  пМ,  $\leq 10$  пМ или  $\leq 5$  пМ. Если в качестве эффекторных клеток используются РВМС человека и если клетки-мишени представляют собой, например, линию CLDN6-положительных клеток, предполагается, что значение EC50 для конструкции CLDN6xCD3 составляет  $\leq 300$  пМ,  $\leq 280$  пМ,  $\leq 260$  пМ,  $\leq 250$  пМ,  $\leq 240$  пМ,  $\leq 220$  пМ,  $\leq 200$  пМ,  $\leq 180$  пМ,  $\leq 160$  пМ,  $\leq 150$  пМ,  $\leq 140$  пМ,  $\leq 120$  пМ,  $\leq 100$  пМ,  $\leq 90$  пМ,  $\leq 80$  пМ,  $\leq 70$  пМ,  $\leq 60$  пМ,  $\leq 50$  пМ,  $\leq 40$  пМ,  $\leq 30$  пМ,  $\leq 20$  пМ,  $\leq 15$  пМ,  $\leq 10$  пМ или  $\leq 5$  пМ.

[200] Согласно одному варианту осуществления полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6xCD3 по настоящему изобретению не индуцируют/не опосредуют лизис или по сути не индуцируют/не опосредуют лизис клеток, которые не экспрессируют CLDN6 на своей поверхности (CLDN6-отрицательных клеток), таких как клетки CHO. Термин "не индуцирует лизис", "по сути не индуцирует лизис", "не опосредует лизис" или "по сути не опосредует лизис" означает, что конструкция по настоящему изобретению не индуцирует и не опосредует лизис CLDN6-отрицательных клеток на более чем 30%, предпочтительно на не более чем 20%, более предпочтительно на не более чем 10%, особенно предпочтительно на не более чем 9%, 8%, 7%, 6% или 5%, при этом лизис CLDN6-экспрессирующих клеток-мишеней (как, например, клеток, трансформированных или трансфицированных CLDN6, или линии клеток с естественной экспрессией, как, например, линий раковых клеток человека) принимается за 100%. Это обычно применимо к концентрациям конструкции, составляющим до 500 нМ. Измерение лизиса клеток представляет собой стандартную методику. Более того, в данном описании изложены конкретные инструкции по измерению лизиса клеток.

[201] Различие в цитотоксической активности между мономерной и димерной изоформами отдельных полипептидов/полипептидных конструкций CLDN6xCD3 называют "разрывом в активности". Данный разрыв в активности можно рассчитать, например, как соотношение значений EC50 для мономерной и димерной форм молекулы. В одном способе определения данного разрыва проводят 18-часовой анализ высвобождения хрома-51 или 48-часовой анализ цитотоксичности на основе FACS, как описано в данном документе ниже, с очищенной мономерной и димерной формами конструкции. Эффекторные клетки представляют собой стимулированные обогатненные CD8+ Т-клетки человека или нестимулированные РВМС человека. Клетки-мишени представляют собой клетки CHO, трансфицированные huCLDN6. Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (E:T) составляет 10:1. Разрыв в активности для конструкций CLDN6xCD3 по настоящему изобретению составляет предпочтительно  $\leq 5$ , более предпочтительно  $\leq 4$ , еще более предпочтительно  $\leq 3$ , еще более предпочтительно  $\leq$

2 и наиболее предпочтительно  $\leq 1$ .

[202] Домены полипептидной конструкции по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются межвидовой специфичностью для представителей отряда приматов класса млекопитающих, таких как макаки. CD3-связывающие домены, для которых характерна межвидовая специфичность, описаны, например, в WO 2008/119567. Согласно одному варианту осуществления домен в дополнение к связыванию с CD3 человека будет также связываться с CD3 приматов, включая (без ограничения) приматов Нового Света (таких как *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* или *Saimiri sciureus*), приматов Старого Света (таких как бабуины и макаки), гиббонов, орангутанов и отличных от человека представителей *Homininae*. Предполагается, что домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, также связывается с по меньшей мере CD3 макака. Предпочтительным макаком является *Macaca fascicularis*. Также предполагается *Macaca mulatta* (макак-резус). Одна конструкция по настоящему изобретению содержит домен, который связывается с CLDN6 человека на поверхности клетки-мишени, и другой домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки и с по меньшей мере CD3 макака.

[203] В одном варианте осуществления разрыв в аффинности для конструкций в соответствии с настоящим изобретением при связывании с CD3 макака по сравнению с CD3 человека [KD маCD3: KD huCD3] (как определено, например, с помощью *Viacore* или анализа по Скэтчарду) составляет от 0,01 до 100, предпочтительно от 0,1 до 10, более предпочтительно от 0,2 до 5, более предпочтительно от 0,3 до 4, еще более предпочтительно от 0,5 до 3 или от 0,5 до 2,5 и наиболее предпочтительно от 0,5 до 1.

[204] Один домен конструкции по настоящему изобретению связывается с CD3. Более предпочтительно он связывается с CD3 на поверхности Т-клетки. Кроме того, предполагается, что указанный домен связывается с CD3 человека, предпочтительно с CD3 человека на поверхности Т-клетки. Также предполагается, что указанный домен связывается с CD3-эпсилон. Более предпочтительно он связывается с CD3-эпсилон человека, например, с CD3-эпсилон человека на поверхности Т-клетки. Предпочтительная аминокислотная последовательность внеклеточного домена CD3-эпсилон человека приведена под SEQ ID NO: 442.

[205] В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанный домен конструкции связывается с CD3-эпсилон человека (или CD3-эпсилон человека на поверхности Т-клетки) и с CD3-эпсилон *Callithrix jacchus* или *Saimiri sciureus*. Также предполагается, что указанный домен связывается с внеклеточным эпитопом CD3-эпсилон, предпочтительно с внеклеточным эпитопом CD3-эпсилон человека. Также предполагается, что указанный домен связывается с внеклеточным эпитопом эпсилон-цепи CD3 человека и макака. Один предпочтительный эпитоп CD3-эпсилон содержится в пределах аминокислотных остатков 1-27 внеклеточного домена CD3-эпсилон человека (см. SEQ ID NO: 443). Еще более конкретно эпитоп содержит по меньшей мере аминокислотную последовательность Gln-Asp-Gly-Asn-Glu. *Callithrix jacchus* представляет

собой вид приматов Нового Света, относящийся к семейству Callitrichidae, тогда как *Saimiri sciureus* представляет собой вид приматов Нового Света, относящийся к семейству Cebidae. Связывающие средства, обладающие такими характеристиками, подробно описаны в WO 2008/119567.

[206] Антитела или биспецифические конструкции, направленные против CD3 (человека) или селективно и предпочтительно специфично против CD3-эпсилон, известны из уровня техники, и последовательности их CDR, VH и VL могут служить в качестве основы для связывающего домена полипептидной конструкции по настоящему изобретению. Например, Kung et al. сообщали в 1979 году о разработке ОКТЗ (Ortho Kung T3) - первого mAb, распознающего CD3 (в частности эпсилон-цепь CD3) на Т-клетках человека. ОКТЗ (муромонаб) был первым моноклональным антителом мышинового происхождения, которое стало доступным для терапии у людей. Более новые моноклональные антитела к CD3 включают отеликсизумаб (TRX4), теплизумаб (MGA031), форалумаб и визилизумаб, все из которых нацеливаются на эпсилон-цепь CD3. Биспецифические конструкции, направленные против (раковой) мишени и CD3, также разрабатываются и проходят (до)клинические тестирования, и их CD3-связывающий домен (CDR, VH, VL) может служить в качестве основы для второго связывающего домена конструкции по настоящему изобретению. Примеры включают без ограничения блинатумомаб, солитомаб (MT110, AMG 110), катумаксамаб, дувортуксизумаб, эртумаксамаб, мосунетузумаб, FBTA05 (Bi20, TPBs05), CEA-TCB (RG7802, RO6958688), AFM11 и MGD006 (S80880). Другие примеры CD3-связывающих доменов раскрыты, например, в US 7994289 B2, US 7728114 B2, US 7381803 B1, US 6706265 B1.

[207] Для полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, предполагается, что домен, связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, где последовательность CDR-L1 приведена под SEQ ID NO: 673, последовательность CDR-L2 приведена под SEQ ID NO: 674, и последовательность CDR-L3 приведена под SEQ ID NO: 675, или VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, при этом последовательность CDR-L1 приведена под SEQ ID NO: 673, CDR-L2 приведена под SEQ ID NO: 674, и CDR-L3 приведена под SEQ ID NO: 675, где одна или несколько CDR имеют по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[208] Для полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, также предполагается, что домен, связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, где последовательность CDR-H1 приведена под SEQ ID NO: 670, последовательность CDR-H2 приведена под SEQ ID NO: 671, и последовательность CDR-H3 приведена под SEQ ID NO: 672; или VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, где последовательность CDR-H1 приведена под SEQ ID NO: 670, последовательность CDR-H2 приведена под SEQ ID NO: 671, и последовательность CDR-H3 приведена под SEQ ID NO: 672, где одна или несколько CDR имеют по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[209] Кроме того, для полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, предполагается, что домен, связывающийся с CD3, содержит VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, и VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, где последовательность CDR-L1 приведена под SEQ ID NO: 673, последовательность CDR-L2 приведена под SEQ ID NO: 674, и последовательность CDR-L3 приведена под SEQ ID NO: 675, где последовательность CDR-H1 приведена под SEQ ID NO: 670, последовательность CDR-H2 приведена под SEQ ID NO: 671, и последовательность CDR-H3 приведена под SEQ ID NO: 672; или домен, связывающийся с CD3, содержит VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, и VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, где последовательность CDR-L1 приведена под SEQ ID NO: 673, последовательность CDR-L2 приведена под SEQ ID NO: 674, и последовательность CDR-L3 приведена под SEQ ID NO: 675, где последовательность CDR-H1 приведена под SEQ ID NO: 670, последовательность CDR-H2 приведена под SEQ ID NO: 671, и последовательность CDR-H3 приведена под SEQ ID NO: 672, где одна или несколько CDR имеют по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[210] Для полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, предполагается, что домен, связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 677, или при этом VL-область содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[211] Для полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, предполагается, что домен, связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VH-область, приведенную под SEQ ID NO: 676, или при этом VH-область содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[212] Полипептидная конструкция, применяемая в соответствии с настоящим изобретением, более предпочтительно характеризуется наличием домена, который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, содержащим VL-область и VH-область, выбранные из группы, состоящей из (а) VL-области, приведенной под SEQ ID NO: 677, и VH-области, приведенной под SEQ ID NO: 676, или при этом VL-область или VH-область содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[213] Предпочтительный вариант осуществления описанной выше полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, характеризуется наличием домена, который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки и содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678, или при этом домен, который связывается с CD3 на поверхности Т-клетки, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 678, содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислотного остатка.

[214] Для полипептидной конструкции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, предполагается, что домен, связывающийся с CD3 на поверхности Т-клетки, содержит VL-область (например, VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 540) или VH-область (например, VL-область, приведенную под SEQ ID NO: 522 или 533), или

CDR, приведенные под SEQ ID NO: 444-506, в частности CDR, приведенные под SEQ ID NO: 480-482 и 504-506, или scFv, приведенный, например, под SEQ ID NO: 551 или 562 или под любым из SEQ ID NO: 542-561.

[215] Также подразумеваются модификации аминокислотных последовательностей полипептидов/полипептидных конструкций, описанных в данном документе. Например, может потребоваться улучшение аффинности связывания и/или других биологических свойств полипептидной конструкции. Варианты аминокислотных последовательностей полипептидов/полипептидных конструкций получают путем синтеза пептидов или путем введения соответствующих нуклеотидных изменений в молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептиды/полипептидные конструкции. Все описанные ниже модификации аминокислотной последовательности должны приводить к получению полипептидной конструкции, которая сохраняет требуемую биологическую активность немодифицированной исходной молекулы (такую как связывание с CLDN6 и с CD3, индуцирование цитотоксичности в отношении CLDN6-положительных клеток-мишеней).

[216] Термины "аминокислота" или "аминокислотный остаток" обычно относятся к аминокислоте, имеющей определение, принятое в данной области техники, такой как аминокислота, выбранная из группы, состоящая из аланина (Ala или A); аргинина (Arg или R); аспарагина (Asn или N); аспарагиновой кислоты (Asp или D); цистеина (Cys или C); глутамина (Gln или Q); глутаминовой кислоты (Glu или E); глицина (Gly или G); гистидина (His или H); изолейцина (Ile или I); лейцина (Leu или L); лизина (Lys или K); метионина (Met или M); фенилаланина (Phe или F); пролина (Pro или P); серина (Ser или S); треонина (Thr или T); триптофана (Trp или W); тирозина (Tyr или Y) и валина (Val или V), хотя при необходимости можно применять модифицированные, синтетические или редкие аминокислоты. В целом существует четыре различных класса аминокислот, определяемых различными боковыми цепями: (1) неполярные и нейтральные (незаряженные): Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val; (2) полярные и нейтральные (незаряженные): Asn, Cys (лишь слабополярные), Gln, Ser, Thr, Trp (лишь слабополярные), Tyr; (3) кислые и полярные (отрицательно заряженные): Asp и Glu; (4) основные и полярные (положительно заряженные): Arg, His, Lys.

[217] Гидрофобные аминокислоты можно разделить в зависимости от того, имеют ли они алифатические или ароматические боковые цепи. Phe и Trp (очень гидрофобные), Tyr и His (менее гидрофобные) классифицируются как ароматические аминокислоты. Строго говоря, алифатический означает, что боковая цепь содержит только атомы водорода и углерода. Согласно такому строгому определению аминокислотами с алифатическими боковыми цепями являются аланин, изолейцин, лейцин (также норлейцин), пролин и валин. Боковая цепь аланина очень короткая, что означает, что она не особенно гидрофобна, а пролин имеет необычную геометрическую структуру, которая придает ему особые роли в белках. Часто удобно рассматривать метионин в той же категории, что и изолейцин, лейцин и валин, хотя он также содержит атом серы. Объединяющим признаком является то, что эти аминокислоты содержат главным образом

неракционноспособные и гибкие боковые цепи. Аминокислоты аланин, цистеин, глицин, пролин, серин и треонин часто сгруппированы вместе по той причине, что все они имеют небольшой размер. Gly и Pro могут влиять на ориентацию цепи.

[218] Аминокислотные модификации включают, например, делеции остатков, вставки остатков и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях полипептидов/полипептидных конструкций. Для получения конечной конструкции осуществляют любую комбинацию делеции, вставки и/или замены при условии, что конечная конструкция обладает желаемыми характеристиками, например, биологической активностью немодифицированной исходной молекулы (такой как связывание с CLDN6 и CD3, индуцирование цитотоксичности в отношении CLDN6-положительных клеток-мишеней). Изменения аминокислот также могут приводить к изменению посттрансляционных процессов, которым подвергаются конструкции, как, например, к изменению количества или положения сайтов гликозилирования.

[219] Например, в каждой из CDR (разумеется, в зависимости от их соответствующей длины) может происходить вставка, делеция и/или замена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот, тогда как в каждой из каркасных областей (FR) может происходить вставка, делеция и/или замена 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот. Вставки в аминокислотную последовательность также включают N-концевые и/или C-концевые добавления аминокислот в диапазоне длины, например, от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 остатков до полипептидов, содержащих более 10, например, сто или более, остатков, а также вставки внутри последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Инсерционный вариант конструкции по настоящему изобретению предусматривает слияние полипептида, который увеличивает или удлиняет период полувыведения конструкции из сыворотки крови, с N-концом или с C-концом конструкции. Также возможно, что такая вставка происходит внутри конструкции, например, между первым и вторым доменом.

[220] Сайты, представляющие наибольший интерес для аминокислотных модификаций, в частности для аминокислотных замен, включают гипервариабельные области, в частности отдельные CDR тяжелой и/или легкой цепей, но также подразумеваются изменения FR в тяжелой и/или легкой цепях. Замены могут представлять собой консервативные замены, описанные в данном документе. В CDR предпочтительно могут быть заменены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот, тогда как в каркасных областях (FR) могут быть заменены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот, в зависимости от длины CDR или FR соответственно. Например, если последовательность CDR охватывает 6 аминокислот, то предполагается замена одной, двух или трех из этих аминокислот. Аналогичным образом, если последовательность CDR охватывает 15 аминокислот, то предполагается замена одной, двух, трех, четырех, пяти или шести из этих аминокислот.

[221] Применимый способ идентификации определенных остатков или областей в конструкциях, которые являются предпочтительными местоположениями для мутагенеза,

называется "аланин-сканирующим мутагенезом" и описан, например, в Cunningham B.C. and Wells J.A. (Science. 1989 Jun 2; 244(4908):1081-5). В данном случае идентифицируют остаток или группу остатков в конструкции (например, заряженные остатки, такие как Arg, His, Lys, Asp и Glu) и замещают их нейтральными или отрицательно заряженными аминокислотами (наиболее предпочтительно аланином или полиаланином), что влияет на взаимодействие соответствующей(соответствующих) аминокислоты(аминокислот) с эпитопом белка-мишени. Аланиновое сканирование представляет собой методику, применяемую для определения вклада конкретного остатка в стабильность или функцию данного белка. Использование аланина обусловлено наличием в нем небольшой, химически инертной метильной функциональной группы, которая, тем не менее, имитирует предпочтения к вторичной структуре, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда необходимо сохранить размер подвергнутых мутации остатков, иногда можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин. Эта методика также может быть применима для определения того, играет ли боковая цепь определенного остатка значительную роль в биологической активности. Аланиновое сканирование обычно выполняется путем сайт-направленного мутагенеза или случайным образом путем создания библиотеки ПЦР-фрагментов. Кроме того, были разработаны вычислительные способы оценки термодинамических параметров на основе теоретических замен аланином. Данные могут быть проверены посредством ИК-, ЯМР-спектроскопии, математических способов, биологических анализов и т. д.

[222] Затем те местоположения аминокислот, которые демонстрируют функциональную чувствительность к заменам (определенную, например, посредством аланинового сканирования), можно улучшать путем введения дополнительных или других вариантов в сайты замен или вместо них. Таким образом, хотя сайт или область для введения видоизменения аминокислотной последовательности определяют предварительно, природа мутации как таковая не нуждается в предварительном определении. Например, чтобы проанализировать или оптимизировать эффективность мутации в данном сайте, можно провести аланин-сканирующий или случайный мутагенез в кодоне- или области-мишени и провести скрининг экспрессируемых вариантов конструкции в отношении оптимальной комбинации требуемой активности. Методики осуществления мутаций по типу замены в предварительно определенных сайтах в ДНК с известной последовательностью хорошо известны, например, это мутагенез с праймерами M13 и ПЦР-мутагенез. Скрининг мутантных форм проводят, например, с использованием анализов активности связывания антигена (например, CLDN6 или CD3) и/или цитотоксической активности.

[223] Как правило, если аминокислоты заменены в одной или нескольких или во всех CDR тяжелой и/или легкой цепей, то предполагается, что полученная таким образом последовательность "с заменами" на по меньшей мере 60% или 65%, более предпочтительно на 70% или 75%, еще более предпочтительно на 80% или 85% и особенно предпочтительно на 90% или 95% идентична/гомологична "исходной" или

"родительской" последовательности CDR. Это означает, что степень идентичности/гомологии между исходной последовательностью и последовательностью с заменами зависит от длины CDR. Например, CDR, имеющая в общей сложности 5 аминокислот и содержащая одну аминокислотную замену, на 80% идентична "исходной" или "родительской" последовательности CDR, тогда как CDR, имеющая в общей сложности 10 аминокислот и содержащая одну аминокислотную замену, на 90% идентична "исходной" или "родительской" последовательности CDR. Соответственно, CDR с заменами в конструкции по настоящему изобретению могут характеризоваться разными степенями идентичности с их исходными последовательностями, например, CDRL1 может характеризоваться 80%, тогда как CDRL3 может характеризоваться 90% гомологией. Те же соображения применимы к каркасным областям и к целым VH- и VL-областям.

[224] "Вариант CDR" представляет собой CDR с определенной гомологией, сходством или идентичностью последовательности с родительской CDR по настоящему изобретению, которая обладает такой же биологической функцией, что и родительская CDR, включая без ограничения по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% специфичности и/или активности родительской CDR. Как правило, гомология, сходство или идентичность аминокислот между отдельными вариантами CDR составляет по меньшей мере 60% относительно родительских последовательностей, приведенных в данном документе, и в более типичном случае они имеют более высокие показатели гомологии, сходства или идентичности, составляющие по меньшей мере 65% или 70%, предпочтительно по меньшей мере 75% или 80%, более предпочтительно по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% и наиболее предпочтительно 95%, 96%, 97%, 98%, 99% и почти 100%. То же самое применимо к "варианту VH" и "варианту VL". Согласно одному варианту осуществления видоизменения последовательности в "варианте VH" и/или "варианте VL" не распространяются на CDR. Таким образом, настоящее изобретение направлено на конструкцию, определенную в данном документе, содержащую последовательности VH и VL, характеризующиеся определенной гомологией последовательностей (см. выше) с конкретными последовательностями, определенными в данном документе ("родительскими" VH и VL), где последовательности CDR на 100% идентичны конкретным последовательностям CDR, определенным в данном документе ("родительским" CDR).

[225] Предпочтительные замены (или замещения) представляют собой консервативные замены. Однако любая замена (в том числе неконсервативные замены или одна или несколько из "иллюстративных замен", перечисленных в таблице 1 ниже) предполагается при условии, что конструкция сохраняет свою способность к связыванию с CLDN6 посредством первого домена и с CD3 или CD3-эпсилон посредством второго домена, и/или при условии, что ее последовательности CDR, FR, VH и/или VL характеризуются степенью идентичности с исходной или родительской

последовательностью, составляющей по меньшей мере 60% или 65%, более предпочтительно по меньшей мере 70% или 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80% или 85% и особенно предпочтительно по меньшей мере 90% или 95%.

[226] Консервативное замещение (также называемое консервативной мутацией или консервативной заменой) представляет собой замещение аминокислоты, при которой данная аминокислота заменяется другой аминокислотой с аналогичными биохимическими свойствами (например, зарядом, гидрофобностью, размером). Консервативные замещения в белках часто оказывают меньший эффект в отношении функции белков, чем неконсервативные замещения. Консервативные замены показаны в таблице 1. Иллюстративные консервативные замены показаны как "иллюстративные замены". Если такие замены приводят к изменению биологической активности, тогда можно вносить более существенные изменения, дополнительно описанные в данном документе в отношении классов аминокислот, а продукты подвергать скринингу в отношении желаемой характеристики.

**Таблица 1. Аминокислотные замены (aa=аминокислота)**

Исходная aa	Консервативные замены	Иллюстративные замены
Ala (A)	Небольшая aa	Gly, Ser, Thr
Arg (R)	Полярная aa, в частности Lys	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Полярная aa, в частности Asp	Asp, Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu или другая полярная aa, в частности Asn	Glu, Asn
Cys (C)	Небольшая aa	Ser, Ala
Gln (Q)	Полярная aa, в частности Glu	Glu, Asn
Glu (E)	Asp или другая полярная aa, в частности Gln	Asp, Gln
Gly (G)	Небольшая aa, такая как Ala	Ala
His (H)		Asn, Gln, Arg, Lys, Tyr
Ile (I)	Гидрофобная, в частности алифатическая aa	Ala, Val, Met, Leu, Phe
Leu (L)	Гидрофобная, в частности алифатическая aa	Норлейцин, Ile, Ala, Val, Met
Lys (K)	Полярная aa, в частности Arg	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Гидрофобная, в частности алифатическая aa	Leu, Ala, Ile, Val, Phe
Phe (F)	Ароматическая или гидрофобная aa, в частности Tyr	Tyr, Trp, Leu, Val, Ile, Ala

Pro (P)	Небольшая аа	Ala
Ser (S)	Полярная или небольшая аа, в частности Thr	Thr
Thr (T)	Полярная аа, в частности Ser	Ser
Trp (W)	Ароматическая аа	Tyr, Phe
Tyr (Y)	Ароматическая аа, в частности Phe	Phe, Trp, Thr, Ser
Val (V)	Гидрофобная, в частности алифатическая аа	Leu, Ile, Ala, Met, Phe

[227] Существенные модификации биологических свойств конструкции по настоящему изобретению осуществляют путем выбора замен, значительно различающихся по своему эффекту в отношении поддержания (а) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде листовой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в сайте-мишени или (с) объема боковой цепи. Неконсервативные замены обычно подразумевают замену представителя одного из определенных выше классов аминокислот (как, например, полярных, нейтральных, кислых, основных, алифатических, ароматических, небольших...) другим классом. Любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании надлежащей конформации конструкции, можно заменять, обычно серином, для улучшения устойчивости конструкции к окислению.

[228] Для аминокислотных последовательностей идентичность, гомологию и/или сходство последовательностей определяют путем применения стандартных методик, известных из уровня техники, включая без ограничения алгоритм поиска локальной идентичности последовательностей Смита-Уотермана, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482, алгоритм выравнивания для поиска идентичности последовательностей Нидлмана-Вунша (*J Mol Biol.* 1970 Mar; 48(3):443-53), метод поиска сходства Липмана-Пирсона (*Proc Natl Acad Sci USA.* 1988 Apr; 85(8):2444-8), компьютеризированные реализации данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Мэдисон, Висконсин), программу для анализа последовательностей BestFit, описанную в Devereux et al. *Nucleic Acids Res.* 1984 Jan 11; 12(1 Pt 1):387-95), предпочтительно с использованием параметров по умолчанию, или путем осмотра. Предполагается, что процент идентичности рассчитывается в FastDB на основе следующих параметров: штраф за несоответствие 1; штраф за открытие гэпа 1; штраф за длину гэпа 0,33 и штраф за присоединение 30. См. также "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, pp. 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

[229] Примером применимого алгоритма является PILEUP. PILEUP создает множественное выравнивание последовательностей на основе группы родственных последовательностей с применением последовательных попарных выравниваний. Он также может построить дерево, показывающее кластеризационные взаимосвязи,

используемые для создания выравнивания. В PILEUP используется упрощенный способ последовательного выравнивания Фенга-Дулиттла (J Mol Evol. 1987;25(4):351-60); данный способ аналогичен описанному Хиггинсом и Шарпом (Comput Appl Biosci. 1989 Apr; 5(2):151-3). Применимые параметры PILEUP включают штраф за введение гэпа по умолчанию 3,00, штраф за удлинение гэпа по умолчанию 0,10 и оцениваемые концевые гэпы.

[230] Другим примером применимого алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в: Altschul et al. (J Mol Biol. 1990 Oct 5; 215(3):403-10); Altschul et al., (Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1; 25(17):3389-402); и Karlin and Altschul (Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jun 15; 90(12):5873-7). Особенно применимой программой BLAST является программа WU-Blast-2, которая была получена из Altschul et al., (Methods Enzymol. 1996; 266:460-80). В WU-Blast-2 используется несколько параметров поиска, для большинства из которых установлены значения по умолчанию. Регулируемые параметры установлены со следующими значениями: длина перекрытия=1, доля перекрытия=0,125, пороговое значение длины слова (T)= $\Pi$ . Параметры HSP S и HSP S2 являются динамическими значениями и устанавливаются самой программой в зависимости от состава конкретной последовательности и состава соответствующей базы данных, по которой проводится поиск представляющей интерес последовательности; при этом данные значения могут регулироваться для повышения чувствительности.

[231] Дополнительным применимым алгоритмом является BLAST с введением гэпов согласно Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1;25(17):3389-402). В BLAST с введением гэпов используются баллы замены BLOSUM-62; пороговый параметр T установлен на 9; метод двух хитов для запуска удлинений без введения гэпов придает длине гэпа k значение  $10+k$ ;  $X_u$  установлен на 16, и  $X_g$  установлен на 40 для стадии поиска в базе данных и 67 для завершающей стадии алгоритмов. Выравнивания с введением гэпов запускаются с помощью балла, соответствующего приблизительно 22 битам.

[232] В данном контексте термин "процент (%) идентичности/гомологии/сходства последовательности нуклеиновой кислоты" по отношению к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей конструкции, определенные в данном документе, определяется как процентная доля нуклеотидных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны нуклеотидным остаткам в последовательности, кодирующей конструкцию. В одном способе выравнивания двух последовательностей и определения таким образом их гомологии используется модуль BLASTN программы WU-Blast2 с установленными параметрами по умолчанию, где длина перекрытия и доля перекрытия установлены на 1 и 0,125 соответственно. Как правило, гомология, сходство или идентичность последовательностей нуклеиновых кислот между нуклеотидными последовательностями, кодирующими отдельные варианты CDR, и нуклеотидными последовательностями, приведенными в данном документе, составляет по меньшей мере 60%, и в более типичном случае они имеют более высокие показатели гомологии,

сходства или идентичности, составляющие по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99%, и почти 100%. В этом случае также то же самое применимо к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей "вариант VH" и/или "вариант VL".

[233] В одном варианте осуществления процентное значение идентичности полипептидов/полипептидных конструкций в соответствии с настоящим изобретением или доменов, содержащих паратопы (антигенсвязывающие (эпитопсвязывающие) структуры) (связывающих доменов), таких конструкций с конфигурацией зародышевого типа человека составляет  $\geq 70\%$  или  $\geq 75\%$ , более предпочтительно  $\geq 80\%$  или  $\geq 85\%$ , еще более предпочтительно  $\geq 90\%$  и наиболее предпочтительно  $\geq 91\%$ ,  $\geq 92\%$ ,  $\geq 93\%$ ,  $\geq 94\%$ ,  $\geq 95\%$  или даже  $\geq 96\%$ . Считается, что идентичность с продуктами генов антител зародышевого типа человека является важной особенностью для снижения риска того, что терапевтические белки будут вызывать иммунный ответ на лекарственное средство у пациента в ходе лечения. Hwang W.Y. и Foote J. (Methods. 2005 May;36(1):3-10) демонстрируют, что уменьшение количества частей, не являющихся человеческими, в конструкциях, являющихся лекарственными средствами, приводит к снижению риска индуцирования выработки антител к лекарственному средству у пациентов в ходе лечения. При сравнении исчерпывающего количества клинически оцененных лекарственных средств на основе антител и соответствующих данных об иммуногенности была выявлена тенденция, демонстрирующая, что гуманизация переменных областей антител/конструкций делает белок менее иммуногенным (в среднем для 5,1% пациентов), чем антитела/конструкции, несущие неизменные переменные области, не являющиеся человеческими (в среднем для 23,59% пациентов). Следовательно, для белковых терапевтических средств на основе переменных областей и в форме полипептидов/полипептидных конструкций необходима более высокая степень идентичности с последовательностями человека. Для определения идентичности относительно конфигурации зародышевого типа можно проводить выравнивание V-областей VL с аминокислотными последовательностями V-сегментов и J-сегментов зародышевого типа человека (<http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/>), используя программное обеспечение Vector NTI, и рассчитывать идентичность аминокислотной последовательности путем деления числа идентичных аминокислотных остатков на общее число аминокислотных остатков VL с выражением результата в процентах. То же самое можно осуществлять в отношении VH-сегментов (<http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/>) за исключением того, что CDR3 VH может быть исключена вследствие ее высокой степени разнообразия и отсутствия существующих партнеров по выравниванию среди CDR3 VH зародышевого типа человека. Затем можно применять рекомбинантные технологии для увеличения идентичности последовательностей с генами антител зародышевого типа человека.

[234] В дополнительном варианте осуществления полипептиды/полипептидные

конструкции по настоящему изобретению демонстрируют высокие показатели выхода мономеров в стандартных условиях исследовательского масштаба, например, в стандартном двухстадийном процессе очистки. Предполагается, что выход мономеров конструкций в соответствии с настоящим изобретением составляет  $\geq 0,25$  мг/л надосадочной жидкости (SN), предпочтительно  $\geq 0,5$  мг/л SN, более предпочтительно  $\geq 1$  мг/л SN, еще более предпочтительно  $\geq 2$  мг/л SN и наиболее предпочтительно  $\geq 3$  мг/л SN. Было показано, что выход конструкции, обозначенной как "CL-1 x I2C-6His", составляет 4,1 мг/л надосадочной жидкости, и было показано, что выход конструкции, обозначенной как "CL-1 x I2C-scFc", составляет 36,5 мг/л надосадочной жидкости.

[235] Аналогично можно определить выход димерных изоформ полипептидных конструкций и, следовательно, процентную долю мономеров (т. е. мономеры: (мономеры+димеры)) конструкций. Производительность получения мономерных и димерных конструкций и рассчитанная процентная доля мономеров могут, например, быть достигнуты на стадии очистки надосадочной жидкости культуры посредством SEC при стандартизированном получении в исследовательском масштабе в роллерных флаконах. Согласно одному варианту осуществления процентная доля мономеров конструкций по настоящему изобретению составляет  $\geq 80\%$ , более предпочтительно  $\geq 85\%$ , еще более предпочтительно  $\geq 90\%$  и наиболее предпочтительно  $\geq 95\%$ .

[236] Согласно одному варианту осуществления полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению характеризуются стабильностью в плазме крови (соотношением EC50 с плазмой крови и EC50 без плазмы крови), составляющей  $\leq 5$  или  $\leq 4$ , более предпочтительно  $\leq 3,5$  или  $\leq 3$ , еще более предпочтительно  $\leq 2,5$  или  $\leq 2$  и наиболее предпочтительно  $\leq 1,5$  или  $\leq 1$ . Стабильность конструкции в плазме крови можно тестировать путем инкубации очищенной конструкции в плазме крови человека при 37°C в течение 24-96 часов, например, при концентрации 2-20 мкг/мл, с последующим определением EC50 в 18-часовом анализе высвобождения хрома-51 или в 48-часовом FACS-анализе цитотоксичности (анализах, например, описанных в разделе "Примеры"). Эффекторные клетки в анализе цитотоксичности могут представлять собой стимулированные обогащенные CD8-положительные Т-клетки человека (предпочтительно) или нестимулированные PBMC человека. Клетки-мишени могут представлять собой, например, клетки CHO, трансфицированные CLDN6 человека. Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (E:T) может составлять 10:1. Начальная концентрация конструкций антител в анализе цитотоксичности может составлять 0,01-0,1 мкг/мл. Используемый в этих целях пул плазмы крови человека получают из крови здоровых доноров, собранной шприцами, покрытыми EDTA. Клеточные компоненты удаляют путем центрифугирования, а верхнюю фазу в виде плазмы крови собирают и после этого объединяют. В качестве контроля неинкубированные конструкции разбавляют непосредственно перед анализом цитотоксичности в соответствующей среде, такой как RPMI-1640. Стабильность в плазме крови рассчитывают как соотношение EC50 (после инкубации в плазме крови) и EC50

(контроль/без инкубации).

[237] Кроме того, предполагается, что степень превращения мономеров конструкций по настоящему изобретению в димеры является низкой. Степень превращения можно измерять в разных условиях и анализировать посредством высокоэффективной эксклюзионной хроматографии. См. пример 8. Например, инкубацию мономерных изоформ конструкций можно проводить в течение 7 дней при 37°C в стандартном буфере для составления и в концентрациях, составляющих, например, 100 мкг/мл или 250 мкг/мл, в инкубаторе с последующей высокоэффективной SEC для определения процентной доли изначально мономерных конструкций, которые превратились в димерные конструкции. В таких условиях предполагается, что полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению демонстрируют процентную долю димеров, которая составляет  $\leq 8\%$ , предпочтительно  $\leq 6\%$ , более предпочтительно  $\leq 5\%$ , более предпочтительно  $\leq 4\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 3\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 2,5\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 2\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 1,5\%$  и наиболее предпочтительно  $\leq 1\%$ , или  $\leq 0,5\%$ , или даже 0%.

[238] Аналогично предполагается, что полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению проявляют очень низкую степень превращения в димеры после нескольких циклов замораживания/размораживания. Например, мономерную конструкцию доводят до концентрации 250 мкг/мл, например, в стандартном буфере для составления, и подвергают трем циклам замораживания/размораживания (замораживание при -80°C в течение 30 мин. с последующим размораживанием в течение 30 мин. при комнатной температуре) с последующей высокоэффективной SEC для определения процентной доли изначально мономерных конструкций, которые превратились в димерные конструкции. Предполагается, что процентная доля димерных конструкций составляет  $\leq 8\%$ , предпочтительно  $\leq 6\%$ , более предпочтительно  $\leq 5\%$ , более предпочтительно  $\leq 4\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 3\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 2,5\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 2\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 1,5\%$  и наиболее предпочтительно  $\leq 1\%$ , или  $\leq 0,5\%$ , или даже 0%, например, после трех циклов замораживания/размораживания.

[239] Согласно одному варианту осуществления полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению демонстрируют благоприятную термостабильность с температурой агрегации  $\geq 45^\circ\text{C}$  или  $\geq 46^\circ\text{C}$ , более предпочтительно  $\geq 47^\circ\text{C}$  или  $\geq 48^\circ\text{C}$ , еще более предпочтительно  $\geq 49^\circ\text{C}$  или  $\geq 50^\circ\text{C}$  и наиболее предпочтительно  $\geq 51^\circ\text{C}$ . Параметр термостабильности можно определить с точки зрения температуры агрегации антитела следующим образом. Раствор антитела в концентрации 250 мкг/мл переносят в одноразовую кювету и помещают в устройство для исследования методом динамического рассеяния света (DLS). Образец нагревают от 40°C до 70°C при скорости нагревания 0,5°C/мин. с постоянным измерением определяемого радиуса. Увеличение радиуса, указывающее на плавление и агрегацию белка, используют для расчета температуры агрегации антитела.

[240] В качестве альтернативы температурные кривые плавления можно определить методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для определения характеристичной биофизической стабильности белка у конструкций. Эти эксперименты можно проводить с использованием устройства VP-DSC от MicroCal LLC. Поглощение энергии образцом, содержащим конструкцию, регистрируют в диапазоне от 20°C до 90°C и сравнивают с образцом, содержащим только буфер для составления. Конструкции доводят до конечной концентрации 250 мкг/мл, например, в подвижном буфере для SEC. Для регистрации соответствующей кривой плавления общую температуру образца пошагово повышают. Поглощение энергии образцом и эталонным буфером для составления регистрируют при каждом значении температуры. Разницу в поглощении энергии  $C_p$  (ккал/моль/°C) образцом за вычетом эталона откладывают на графике в зависимости от соответствующей температуры. Температуру плавления определяют как температуру при первом максимуме поглощения энергии.

[241] Также предполагается, что полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению характеризуются мутностью, составляющей  $\leq 0,2$  или  $\leq 0,15$ , предпочтительно  $\leq 0,10$  или  $\leq 0,08$ , более предпочтительно  $\leq 0,06$  или  $\leq 0,05$  и наиболее предпочтительно  $\leq 0,04$  или  $\leq 0,03$ . Мутность можно измерить по OD340 при концентрации конструкции 2,5 мг/мл и инкубации в течение 16 ч. при 5°C.

[242] Можно измерить изменения активности конструкции мишень x CD3 в зависимости от предварительной инкубации конструкции на клетках-мишенях в отсутствие Т-клеток. Если конструкция интернализируется, то ожидается, что она подвергнется разрушению в лизосомах. Следовательно, ожидается, что эффективная концентрация со временем будет снижаться, и, таким образом, кажущаяся активность также должна снизиться. Эффект наблюдался в случае с некоторыми мишенями, для которых это явление является известным. Предполагается, что конструкции по настоящему изобретению не будут интернализоваться или не будут подвергаться значительной интернализации клеткой-мишенью. Скорость интернализации можно проанализировать, например, так, как это описано ниже. Т-клетки подсчитывают и разбавляют до концентрации  $1 \times 10^5$ /мл в среде для анализа. Клетки-мишени, положительные в отношении мишени, подсчитывают и высевают, например, при 2500 клеток на лунку (срw). Конструкцию подвергают серийному разведению в соотношении 1:2, например, при начальной концентрации 100 нМ. Конструкцию добавляют в планшеты для анализа в культуре для обеспечения возможности инкубации в течение 0 часов, 1 часа или 2 часов перед добавлением Т-клеток. Затем Т-клетки высевают при 25000 срw (Е:Т=10:1), и смесь для анализа инкубируют в течение 48 часов при 37°C. Выживаемость клеток-мишеней анализируют, например, с помощью системы Steady-Glo® (25 мкл/лунка). Скорость интернализации (например, измеренная в виде снижения цитотоксичности) предпочтительно составляет  $\leq 20\%$  после 2-часовой (предварительной) инкубации конструкции с клеткой-мишенью, более предпочтительно  $\leq 15\%$ , еще более предпочтительно  $\leq 10\%$  и наиболее предпочтительно  $\leq 5\%$ .

[243] Кроме того, для полипептидной конструкции по настоящему изобретению предполагается, что слущенная или растворимая мишень значительно не ухудшает ее эффективность или биологическую активность. Это можно измерить, например, в анализе цитотоксичности, когда растворимую мишень добавляют в смесь для анализа в возрастающих концентрациях, например, при 0 нМ - 0,3 нМ - 0,7 нМ - 1 нМ - 3 нМ - 7 нМ - 12 нМ. Иллюстративное значение Е:Т составляет 10:1. Значение EC50 для тестируемой конструкции не должно значительно увеличиваться в присутствии растворимой мишени.

[244] Значения EC50 для полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению можно сравнивать в анализах цитотоксичности *in vitro* с использованием клеток, экспрессирующих CLDN6 (например, клеток CHO, экспрессирующих CLDN6, которые используются в качестве мишеней), и клеток, экспрессирующих CLDN9 (например, клеток CHO, экспрессирующих CLDN9, которые используются в качестве мишеней), при этом последние служат в качестве отрицательного контроля. Селективность и специфичность полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению можно определить с использованием Т-клеток (например, РВМС) в качестве эффекторных клеток и указанных выше клеток CHO в качестве мишеней. Можно определить цитотоксический эффект полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению. В соответствии с настоящим изобретением полипептиды/полипептидные конструкции, описанные в настоящем документе, являются в по меньшей мере 500 раз, по меньшей мере 1000 раз, по меньшей мере 2000 раз и предпочтительно в по меньшей мере 3000 раз более эффективными в отношении CLDN6-положительных клеток-мишеней, чем в отношении CLDN9-положительных клеток-мишеней, где мишени предпочтительно имеют одно и то же клеточное происхождение, т. е. представляют собой CHO-клетки, которые трансфицированы или трансформированы генами, кодирующими CLDN6 и CLDN9 соответственно, и экспрессируют их. Разумеется, можно использовать клетки другого типа, экспрессирующие CLDN6, и контрольные клетки, которые не экспрессируют CLDN6, но экспрессируют CLDN9 или CLDN4, или вообще не экспрессируют представителей семейства CLDN. Эти клетки могут относиться к линиям клеток, естественным образом экспрессирующих представляющие интерес молекулы, или они могут быть генетически модифицированы для экспрессии CLDN6 и/или других молекул CLDN, при этом последние представляют собой контроль. Эти клетки можно использовать в способах определения Т-клеточно-зависимой цитотоксичности, ассоциированной с полипептидами/полипептидными конструкциями по настоящему изобретению.

[245] В дополнительном варианте осуществления полипептидная конструкция в соответствии с настоящим изобретением является стабильной при кислом рН. Чем более толерантным является поведение конструкции при отличном от физиологического показателе рН, таком как рН 5,5 (рН, который требуется для проведения, например, катионообменной хроматографии) тем выше степень извлечения конструкции,

элюированной из ионообменной колонки, относительно общего количества загруженного белка. Извлечение конструкции из ионообменной (например, катионообменной) колонки при показателе pH 5,5 составляет предпочтительно  $\geq 30\%$ , более предпочтительно  $\geq 40\%$ , более предпочтительно  $\geq 50\%$ , еще более предпочтительно  $\geq 60\%$ , еще более предпочтительно  $\geq 70\%$ , еще более предпочтительно  $\geq 80\%$  и наиболее предпочтительно  $\geq 95\%$ . Процентное значение представляет собой площадь под кривой (= AUC) главного пика.

[246] Кроме того, предполагается, что полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению демонстрируют терапевтическую эффективность, которая проявляется в виде противоопухолевой активности или ингибирования роста опухоли. Это можно, например, оценить в исследовании, раскрытом в примерах 13 или 14. В одном варианте осуществления ингибирование роста опухоли конструкцией по настоящему изобретению T/C [%] составляет  $\leq 70$ ,  $\leq 60$ ,  $\leq 50$ ,  $\leq 40$ ,  $\leq 30$ ,  $\leq 20$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 5$ ,  $\leq 4$ ,  $\leq 3$  или  $\leq 2$ . Также предполагается модификация или регулировка определенных параметров данных исследований (таких как количество инъецируемых опухолевых клеток, участок инъекции, количество трансплантируемых Т-клеток человека, количество конструкций, предназначенное для введения, и сроки введения) с получением при этом по-прежнему значимого и воспроизводимого результата.

[247] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующие полипептидную конструкцию по настоящему изобретению. Молекулы нуклеиновых кислот представляют собой биополимеры, состоящие из нуклеотидов. Полинуклеотид представляет собой биополимер, состоящий из 13 или больше нуклеотидных мономеров, ковалентно связанных в виде цепи. ДНК (такая как кДНК) и РНК (такая как мРНК) представляют собой примеры полинуклеотидов/молекул нуклеиновых кислот с определенной биологической функцией. Нуклеотиды представляют собой органические молекулы, служащие в качестве мономеров или субъединиц молекул нуклеиновых кислот, таких как ДНК или РНК. Молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид по настоящему изобретению могут быть двухнитевыми или однонитевыми, линейными или кольцевыми. Предполагается, что молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид содержится в векторе. Кроме того, предполагается, что такой вектор содержится в клетке-хозяине. Указанная клетка-хозяин, например, после трансформации или трансфекции вектором или полинуклеотидом/молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, способна к экспрессии конструкции. Для этой цели полинуклеотид или молекулу нуклеиновой кислоты функционально связывают с регуляторными последовательностями.

[248] Генетический код представляет собой набор правил, посредством которых информация, закодированная в генетическом материале (нуклеиновых кислотах), транслируется в белок. Биологическое декодирование в живых клетках осуществляется рибосомой, которая связывает аминокислоты в порядке, определяемом мРНК, используя молекулы тРНК для переноса аминокислот и для считывания трех нуклеотидов мРНК за

раз. Код определяет, каким образом последовательности этих нуклеотидных триплетов, называемых кодонами, определяют, какая аминокислота будет добавляться следующей в ходе синтеза белка. За некоторыми исключениями трехнуклеотидный кодон в последовательности нуклеиновой кислоты определяет одну аминокислоту. Поскольку подавляющее большинство генов кодируется абсолютно одинаковым кодом, этот конкретный код часто называют каноническим или стандартным генетическим кодом.

[249] Вырожденность кодонов представляет собой избыточность генетического кода, проявляющуюся в виде множественности комбинаций кодонов из трех пар оснований, которые определяют аминокислоту. Вырожденность обусловлена тем, что кодонов больше, чем кодируемых аминокислот. Кодоны, кодирующие одну аминокислоту, могут различаться в любом их из трех положений; однако чаще всего это различие находится во втором или третьем положении. Например, оба из кодонов GAA и GAG определяют глутаминовую кислоту и проявляют избыточность; но ни один из них не определяет какую-либо другую аминокислоту и, следовательно, не демонстрирует двусмысленности. Генетические коды разных организмов могут проявлять тенденцию к смещению в сторону использования одного из нескольких кодонов, которые кодируют одну и ту же аминокислоту, по сравнению с другими, то есть будет обнаружена более высокая частота одного, чем ожидалось бы при случайном выборе. Например, лейцин определяется шестью различными кодонами, некоторые из которых используются редко. Для большинства организмов доступны таблицы использования кодонов с подробным описанием частот использования кодонов генома. В рекомбинантных генных технологиях, как правило, используется преимущество этого эффекта посредством реализации методики, называемой оптимизацией кодонов, в которой эти кодоны используются для разработки полинуклеотида, который предпочтительнее для соответствующей клетки-хозяина (такой как клетка, полученная от человека и хомяка, клетка *Escherichia coli* или клетка *Saccharomyces cerevisiae*), например, для увеличения экспрессии белка. Следовательно, предполагается, что полинуклеотиды/молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению являются кодон-оптимизированными. Тем не менее, полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующие конструкцию по настоящему изобретению, могут быть сконструированы с использованием любого кодона, который кодирует требуемую аминокислоту.

[250] Согласно одному варианту осуществления полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, кодирующие полипептидную конструкцию по настоящему изобретению, представлены в форме одной отдельной молекулы или в форме двух или более отдельных молекул. Если конструкция по настоящему изобретению представляет собой одноцепочечную конструкцию, то полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующие такую конструкцию, с наибольшей вероятностью также будут представлены в форме одной отдельной молекулы. Однако также предполагается, что различные компоненты полипептидной конструкции (такие как различные домены, например, домен, содержащий паратоп

(антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с CLDN6, домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с CD3, и/или дополнительные домены, такие как константные домены антитела) расположены на отдельных полипептидных цепях, и в этом случае полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты с наибольшей вероятностью представлена в форме двух или более отдельных молекул.

[251] То же самое применимо к вектору, содержащему полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Если конструкция по настоящему изобретению представляет собой одноцепочечную конструкцию, один вектор может содержать полинуклеотид, который кодирует конструкцию, в одном местоположении (в виде одной отдельной открытой рамки считывания, ORF). Один вектор может также содержать два или более полинуклеотида/молекулы нуклеиновых кислот в отдельных местоположениях (с отдельными ORF), каждый из которых кодирует другой компонент конструкции по настоящему изобретению. Предполагается, что вектор, содержащий полинуклеотида/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, представлен в форме одного отдельного вектора или двух или более отдельных векторов. В одном варианте осуществления и с целью экспрессии конструкции в клетке-хозяине клетка-хозяин по настоящему изобретению должна содержать полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующие конструкцию, или вектор, содержащий такой полинуклеотид/такую молекулу нуклеиновой кислоты, в их полном объеме, что означает, что все компоненты конструкции независимо от того, закодированы ли они как одна отдельная молекула или в отдельных молекулах/местоположениях, будут подвергаться сборке после трансляции и вместе образовывать биологически активную конструкцию по настоящему изобретению.

[252] Также в настоящем изобретении предусмотрен вектор, содержащий полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Вектор представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, используемую в качестве носителя для переноса (чужеродного) генетического материала в клетку, обычно для обеспечения репликации и/или экспрессии генетического материала. Термин "вектор" охватывает без ограничения плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы. Некоторые векторы разработаны специально для клонирования (клонирование векторы), другие для экспрессии белков (векторы экспрессии). Так называемые векторы транскрипции в основном используются для амплификации их вставки. Манипуляции с ДНК обычно проводят в векторах для *E. coli*, которые содержат элементы, необходимые для их поддержания в *E. coli*. Однако векторы также могут иметь элементы, которые позволяют им поддерживаться в другом организме, таком как клетки дрожжей, растений или млекопитающих, и эти векторы называются челночными векторами. Вставка вектора в клетку-мишень или клетку-хозяина обычно называется трансформацией для бактериальных клеток и трансфекцией для эукариотических клеток, тогда как вставка вирусного вектора часто называется трансдукцией.

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

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

[255] Нуклеиновая кислота является "функционально связанной", если она размещена в функциональной взаимосвязи с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК, кодирующая предпоследовательность или лидерную последовательность для секреции, функционально связана с ДНК, кодирующей полипептид, если он экспрессируется в виде белка-предшественника, участвующего в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они влияют на транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосом функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен так, что содействует трансляции. Как правило, "функционально связанный" означает, что связанные нуклеотидные последовательности являются смежными, а в случае лидерной последовательности для секреции являются смежными и находятся в фазе считывания. Тем не менее, энхансеры не обязательно должны быть смежными. Связывание осуществляется путем лигирования в подходящих сайтах рестрикции. Если такие сайты не существуют, то в соответствии с традиционной практикой используют синтетические олигонуклеотидные адаптеры или линкеры.

[256] "Трансфекция" представляет собой процесс преднамеренного введения молекул нуклеиновых кислот или полинуклеотидов (в том числе векторов) в клетки-мишени. Этот термин используется главным образом для обозначения невирусных способов введения в эукариотические клетки. Трансдукция часто используется для описания опосредованного вирусами переноса молекул нуклеиновых кислот или

полинуклеотидов. Трансфекция клеток животных, как правило, предусматривает открытие временных пор или "отверстий" в клеточной мембране, чтобы обеспечить возможность поглощения материала. Трансфекцию можно проводить с использованием биологических частиц (такую как вирусная трансфекция, также называемая вирусной трансдукцией), химических методов (как, например, с использованием фосфата кальция, липофекции, FuGENE, катионных полимеров, наночастиц) или физической обработки (как, например, посредством электропорации, микроинъекции, генной пушки, сжатия клеток, магнитофекции, гидростатического давления, импалефекции, обработки ультразвуком, оптической трансфекции, теплового шока).

[257] Термин "трансформация" используется для описания невирусного переноса молекул нуклеиновых кислот или полинуклеотидов (включая векторы) в бактерии, а также в эукариотические клетки, не являющиеся клетками животных, включая клетки растений. Следовательно, трансформация представляет собой генетическое изменение бактериальной или не являющейся клеткой животного эукариотической клетки в результате прямого поглощения через клеточную(клеточные) мембрану(мембраны) из окружающей среды и последующее встраивание экзогенного генетического материала (молекул нуклеиновых кислот). Трансформацию можно осуществлять посредством искусственных способов. Для того, чтобы произошла трансформация, клетки или бактерии должны находиться в состоянии компетентности, которое может наблюдаться в виде ограниченного во времени ответа на условия окружающей среды, такие как голодание и плотность клеток, а также может быть индуцировано искусственно.

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

[259] Предполагается, что используемые в данном документе термины "клетка-хозяин" или "клетка-реципиент" включают любую отдельную клетку или культуру клеток, которые могут быть или были реципиентом векторов, экзогенных молекул нуклеиновых кислот и/или полинуклеотидов, кодирующих конструкцию по настоящему изобретению, и/или реципиентами самой конструкции. Введение соответствующего материала в клетку проводят путем трансформации, трансфекции и т. д. (см. выше). Также предполагается, что термин "клетка-хозяин" включает потомство или потенциальное потомство одной клетки. Поскольку в последующих поколениях могут иметь место определенные модификации вследствие естественной, случайной или преднамеренной мутации либо вследствие влияния окружающей среды, такое потомство может в действительности не быть полностью идентичным (с точки зрения морфологии или набора геномной или общей ДНК) родительской клетке, но по-прежнему включаться в объем термина, используемого в данном документе. Подходящие клетки-хозяева включают прокариотические или эукариотические клетки и включают без ограничения бактерии (например, *E. coli*), клетки дрожжей, клетки грибов, клетки растений и клетки животных, такие как клетки насекомых и клетки млекопитающих, например, хомяка, мыши, крысы,

макака или человека.

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

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

[262] Культуры клеток растений из хлопчатника, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата, *Arabidopsis* и табака также можно использовать в качестве хозяев. Клонирование векторов и векторы экспрессии, применимые для получения белков в культуре клеток растений, известны специалистам в данной области. См., например, Hiatt et al., *Nature* (1989) 342: 76-78, Owen et al. (1992) *Bio/Technology* 10: 790-794, Artsaenko et al. (1995) *The Plant J* 8: 745-750 и Fecker et al. (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979-986.

[263] Однако наибольший интерес представляли клетки позвоночных, и размножение клеток позвоночных в культуре (культуре клеток) стало стандартной процедурой. Примерами применимых линий клеток-хозяев, являющихся клетками млекопитающих, являются линия клеток почки обезьяны CV1, трансформированная с помощью SV40 (как, например, COS-7, ATCC CRL 1651); линия клеток эмбриональной почки человека (как, например, 293 или клетки 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36: 59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (как, например, ВНК, ATCC CCL 10); клетки яичника китайского хомячка/-DHFR (как, например, CHO, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216

(1980)); клетки Сертоли мыши (как, например, TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (как, например, CV-1, ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой мартышки (как, например, VERO-76, ATCC CRL1587); клетки карциномы шейки матки человека (как, например, HELA, ATCC CCL 2); клетки почки собаки (как, например, MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени крысы линии Buffalo (как, например, BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (как, например, W138, ATCC CCL 75); клетки печени человека (как, например, Hep G2, 1413 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (как, например, MMT 060562, ATCC CCL-51); клетки TRI (Mather et al., Annals N. Y Acad. Sci. (1982) 383: 44-68); клетки MRC 5; клетки FS4 и линия клеток гепатомы человека (как, например, Hep G2).

[264] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ получения конструкции по настоящему изобретению, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии конструкции по настоящему изобретению, и извлечение полученной конструкции из культуры.

[265] Используемый в данном документе термин "культивирование" относится к поддержанию, дифференцировке, росту, пролиферации и/или размножению клеток *in vitro* в подходящих условиях в среде. Клетки выращивают и поддерживают в среде для роста клеток с соответствующей температурой и газовой смесью. Условия культивирования широко варьируются для каждого типа клеток. Типичными условиями роста являются температура, составляющая приблизительно 37°C, концентрация CO<sub>2</sub>, составляющая приблизительно 5%, и влажность, составляющая приблизительно 95%. Рецепты сред для роста могут варьироваться, например, по pH, концентрации источника углерода (такого как глюкоза), природе и концентрации факторов роста, а также присутствию других питательных веществ (таких как аминокислоты или витамины). Факторы роста, используемые для дополнения сред, часто получают из сыворотки крови животных, такой как фетальная бычья сыворотка (FBS), фетальная телячья сыворотка (FCS), лошадиная сыворотка и свиная сыворотка. Клетки можно выращивать в суспензии либо в виде адгезивных культур. Также существуют линии клеток, которые были модифицированы таким образом, чтобы они были способны выживать в суспензионных культурах, и поэтому их можно выращивать до более высокой плотности, чем позволяют адгезивные условия.

[266] Термин "экспрессия" включает любую стадию, предусмотренную при получении конструкции по настоящему изобретению, в том числе без ограничения транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, сворачивание, посттрансляционную модификацию, нацеливание на конкретные субклеточные или внеклеточные местоположения и секрецию. Термин "извлечение" относится к серии процессов, предназначенных для выделения конструкции из культуры клеток. Процесс "извлечения" или "очистки" может обеспечить разделение белковых и небелковых частей культуры клеток и, в конечном итоге, отделение требуемой конструкции от всех других

полипептидов и белков. На стадиях разделения обычно используются различия в размере, физико-химических свойствах, аффинности связывания и биологической активности белков. Препаративная очистка направлена на получение относительно большого количества очищенных белков для последующего применения, тогда как аналитическая очистка позволяет получить относительно небольшое количество белка для различных исследовательских или аналитических целей.

[267] При использовании рекомбинантных технологий конструкция может быть получена внутриклеточно, в периплазматическом пространстве или может секретироваться непосредственно в среду. Если конструкцию получают внутриклеточно, то на первой стадии дебрис в форме частиц, представляющий собой клетки-хозяева либо лизированные фрагменты, удаляют, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. Конструкция по настоящему изобретению может, например, продуцироваться бактериями, такими как *E. coli*. После экспрессии конструкцию выделяют из бактериальной клеточной массы в растворимой фракции, и ее можно очищать посредством, например, аффинной и/или эксклюзионной хроматографии. Конечная очистка может быть проведена подобно процессу очистки конструкции, экспрессируемой в клетках млекопитающих и секретируемой в среду. У Carter et al. (*Biotechnology (NY)* 1992 Feb;10(2):163-7) описана процедура выделения антител, секретируемых в периплазматическое пространство *E. coli*.

[268] Если конструкция секретируется в среду, образцы надосадочной жидкости из таких систем экспрессии, как правило, вначале концентрируют с помощью коммерчески доступного фильтра для концентрирования белков, например, блока для ультрафильтрации.

[269] Конструкцию по настоящему изобретению, полученную из клеток-хозяев, можно извлекать или очищать с помощью, например, хроматографии на гидроксипатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии. Также доступны другие методики очистки белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, ионный обмен со смешанным режимом, НИС, осаждение этанолом, эксклюзионная хроматография, обращенно-фазовая HPLC, хроматография на диоксиде кремния, хроматография на гепарин-сефарозе, хроматография на анионообменной или катионообменной смоле (как, например, в колонке с полиаспарагиновой кислотой), иммуноаффинная (как, например, с белком A/G/L) хроматография, хроматофокусирование, SDS-PAGE, ультрацентрифугирование и осаждение сульфатом аммония, в зависимости от конструкции, которая должна быть извлечена.

[270] На любой из вышеупомянутых стадий может быть добавлен ингибитор протеазы для ингибирования протеолиза, и могут быть добавлены антибиотики для предотвращения роста загрязнителей.

[271] Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтическая композиция или состав, содержащие конструкцию по настоящему изобретению или конструкцию, полученную в соответствии со способом по настоящему изобретению.

[272] Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, подходящей для введения пациенту, предпочтительно пациенту-человеку. Особенно предпочтительная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит одну или множество из конструкций по настоящему изобретению, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве. Фармацевтическая композиция предпочтительно дополнительно содержит подходящие составы с одним или несколькими (фармацевтически эффективными) носителями, стабилизаторами, наполнителями, разбавителями, солюбилизаторами, поверхностно-активными веществами, эмульгаторами, консервантами и/или адъювантами. Приемлемые составляющие композиции предпочтительно являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции.

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

[274] В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению и дополнительно одно или несколько вспомогательных веществ, таких как описанные в данном разделе и в другом месте данного документа в иллюстративных целях. В настоящем изобретении могут применяться вспомогательные вещества для самых разнообразных целей, таких как регулирование физических, химических или биологических свойств составов, как, например, регулирование вязкости, и/или способы по настоящему изобретению, предназначенные для улучшения эффективности и/или стабилизации таких составов, и способы, направленные против разрушения и ухудшения качества, например, вследствие стрессовых воздействий, возникающих в ходе изготовления, перевозки, хранения, подготовки перед применением, введения и после них. Вспомогательные вещества, как правило, следует использовать в их наиболее низких эффективных концентрациях.

[275] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы для составления, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения определенных характеристик композиции, как, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения

(см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, 1990, Mack Publishing Company). В таких вариантах осуществления подходящие материалы для составления могут включать без ограничения:

- аминокислоты
  - противомикробные средства, такие как антибактериальные и противогрибковые средства
  - антиоксиданты
  - буферы, буферные системы и буферные средства, которые используются для поддержания композиции при физиологическом рН или немного более низком рН, как правило, в диапазоне рН от приблизительно 5 до приблизительно 8 или 9
  - неводные растворители, растительные масла и инъекционные органические сложные эфиры
  - водные носители, включая воду, спиртовые/водные носители, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и забуференные среды
  - биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэферы
  - объемообразующие средства
  - хелатирующие средства
  - изотонические средства и средства, замедляющие всасывание
  - комплексообразующие средства
  - наполнители
  - углеводы
  - (низкомолекулярные) белки, полипептиды или белковые носители, предпочтительно человеческого происхождения
  - красители и ароматизаторы
  - серосодержащие восстановители
  - разбавители
  - эмульгаторы
  - гидрофильные полимеры
  - солеобразующие противоионы
  - консерванты
  - комплексы металлов
  - растворители и соразтворители
  - сахара и сахароспирты
  - суспендирующие средства
  - поверхностно-активные вещества или смачивающие средства
  - средства, повышающие стабильность
  - средства, повышающие тоничность
  - среды-носители для парентеральной доставки
  - среды-носители для внутривенной доставки
- [276] Общеизвестно, что разные составляющие фармацевтической композиции

могут оказывать разные эффекты, например, аминокислота может выступать в качестве буфера, стабилизатора и/или антиоксиданта; маннит может выступать в качестве объемобразующего средства и/или средства, повышающего тоничность; хлорид натрия может выступать в качестве среды-носителя для доставки и/или средства, повышающего тоничность; и т. д.

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

- (a) конструкцию, описанную в данном документе,
- (b) по меньшей мере одно буферное средство,
- (c) по меньшей мере один сахарид и
- (d) по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество;

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

[278] В композиции, описанной выше, первый домен предпочтительно характеризуется изоэлектрической точкой (pI) в диапазоне от 4 до 9,5; второй домен характеризуется pI в диапазоне от 8 до 10, предпочтительно от 8,5 до 9,0; и конструкция необязательно содержит третий домен, содержащий два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен СН<sub>2</sub> и домен СН<sub>3</sub>, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера.

[279] Дополнительно предполагается, что в композиции, описанной выше, по меньшей мере одно буферное средство присутствует в диапазоне концентраций от 5 до 200 мМ, более предпочтительно в диапазоне концентраций от 10 до 50 мМ. Также предполагается, что по меньшей мере один сахарид выбран из группы, состоящей из моносахарида, дисахарида, циклического полисахарида, сахароспирта, линейного разветвленного декстрана или линейного неразветвленного декстрана. Также предполагается, что дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы и маннита, сорбита и их комбинаций. Дополнительно предполагается, что сахароспирт представляет собой сорбит. Дополнительно предполагается, что по меньшей мере один сахарид присутствует в концентрации в диапазоне от 1 до 15% (вес/объем), предпочтительно в диапазоне концентраций от 9 до 12% (вес/объем). Дополнительно предполагается, что конструкция присутствует в диапазоне концентраций от 0,1 до 8 мг/мл, предпочтительно от 0,2 до 2,5 мг/мл, более предпочтительно от 0,25 до 1,0 мг/мл.

[280] Согласно одному варианту осуществления композиции, описанной выше, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80, поллоксамера 188, Pluronic F68, Triton X-100, полиоксиэтилена, PEG 3350, PEG 4000 и их комбинаций. Дополнительно предполагается, что по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации в диапазоне от 0,004 до 0,5% (вес/объем), предпочтительно в диапазоне от 0,001 до 0,01% (вес/объем). Предполагается, что рН композиции находится в диапазоне от 4,0 до 5,0, предпочтительно составляет 4,2. Также

предполагается, что фармацевтическая композиция характеризуется осмолярностью в диапазоне от 150 до 500 мОсм. Дополнительно предполагается, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из одного или нескольких полиолов и одной или нескольких аминокислот. В контексте настоящего изобретения предполагается, что указанные одно или несколько вспомогательных веществ присутствуют в диапазоне концентраций от 0,1 до 15% (вес/объем).

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

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

[283] В данном контексте предполагается, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению (которая содержит конструкцию, содержащую домен, который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и другой домен, который связывается с CD3 на поверхности T-клетки, как более подробно описано в данном документе выше), кроме того, содержит средство, предпочтительно антитело или конструкцию, которое связывается с белком сигнального пути контрольной точки иммунного ответа (таким как PD-1 или CTLA-4) или с костимулирующим рецептором контрольной точки иммунного ответа (таким как 4-1BB). Настоящее изобретение также относится к комбинации полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением (которая содержит полипептидную конструкцию, содержащую домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, и другой домен, содержащий паратоп (антигенсвязывающую (эпитопсвязывающую) структуру), который связывается с

CD3 на поверхности Т-клетки, как более подробно описано в данном документе выше) и средства, предпочтительно антитела или полипептидной конструкции, которое связывается с белком сигнального пути контрольной точки иммунного ответа (таким как PD-1 или CTLA-4) или с костимулирующим рецептором контрольной точки иммунного ответа (таким как 4-1BB). Ввиду природы по меньшей мере двух компонентов комбинации, а именно их фармацевтической активности, комбинацию также можно назвать терапевтической комбинацией. В некоторых вариантах осуществления комбинация может быть представлена в форме фармацевтической композиции или набора. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит конструкцию по настоящему изобретению и антитело или конструкцию, которые связываются с PD-1. Белки, связывающие PD-1, применимые для этой цели, например, подробно описаны в PCT/US2019/013205, включенной в данный документ посредством ссылки.

[284] В определенных вариантах осуществления оптимальная фармацевтическая композиция определяется в зависимости, например, от предполагаемого пути введения, формата доставки и требуемой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, выше. В определенных вариантах осуществления такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* конструкции по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления основная среда-носитель или основной носитель в фармацевтической композиции могут быть водными либо неводными по своей природе. Например, подходящей средой-носителем или подходящим носителем может быть вода для инъекций или физиологический солевой раствор, возможно, дополненные другими материалами, обычно используемыми в композициях для парентерального введения. В определенных вариантах осуществления композиции, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, могут быть подготовлены для хранения посредством смешивания выбранной композиции, обладающей требуемой степенью чистоты, с необязательными средствами для составления (Remington's Pharmaceutical Sciences, выше) в виде лиофилизированной массы или водного раствора. Кроме того, в определенных вариантах осуществления конструкцию по настоящему изобретению можно составлять в виде лиофилизата, используя соответствующие вспомогательные вещества.

[285] Если подразумевается парентеральное введение, то терапевтические композиции для применения в настоящем изобретении можно получать в виде апиrogenного приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего требуемую конструкцию по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемой среде-носителе. Особенно подходящей средой-носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой конструкцию по настоящему изобретению составляют в виде стерильного изотонического раствора, сохраняемого должным образом. В определенных вариантах осуществления получение может предусматривать составление требуемой молекулы со средством, которое может

обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может быть доставлен посредством инъекции депо-препарата, или которое может поддерживать длительную продолжительность циркуляции в кровотоке. В определенных вариантах осуществления имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств могут использоваться для введения требуемой конструкции.

[286] Дополнительные фармацевтические композиции будут очевидны специалистам в данной области, в том числе составы, содержащие конструкцию по настоящему изобретению в составах для замедленной или контролируемой доставки. Специалистам в данной области известны методики составления различных средств замедленной или контролируемой доставки. Конструкция также может быть заключена в микрокапсулы, полученные, например, посредством методик коацервации или путем межфазной полимеризации, в коллоидных системах доставки лекарственных средств или в макроэмульсиях. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, выше.

[287] Фармацевтические композиции, используемые для введения *in vivo*, как правило, представлены в виде стерильных препаратов. Стерилизацию можно осуществлять посредством фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. Если композиция лиофилизирована, то стерилизация посредством данного способа может быть выполнена до лиофилизации и восстановления либо после них. Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизированной форме или в форме раствора. Как правило, композиции для парентерального введения помещают в контейнер со стерильным входным отверстием, например, в пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

[288] Другой аспект настоящего изобретения включает самобуферизирующиеся составы, содержащие конструкцию по настоящему изобретению, которые можно применять в качестве фармацевтических композиций, что описано в международной патентной заявке WO 2006/138181. Доступны различные публикации о материалах и способах для стабилизации и составления белков, применимых в этом отношении, такие как Arawaka T. et al., *Pharm Res.* 1991 Mar;8(3):285-91; Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution" в: *Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice*, Carpenter and Manning, eds. *Pharmaceutical Biotechnology*. 13: 61-84 (2002) и Randolph and Jones, *Pharm Biotechnol.* 2002;13:159-75, см., в частности, разделы, относящиеся к вспомогательным веществам и способам для самобуферизирующихся белковых составов, особенно в отношении белковых фармацевтических продуктов и способов для путей применения в ветеринарии и/или медицине.

[289] Соли могут использоваться в соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения, например, для регулирования ионной силы и/или изотоничности композиции или состава и/или улучшения растворимости и/или физической стабильности конструкции или другого ингредиента композиции в соответствии с настоящим изобретением. Ионы могут стабилизировать нативное состояние белков путем связывания с заряженными остатками на поверхности белка и

путем экранирования заряженных и полярных групп в белке и снижения силы их электростатических взаимодействий, притягивающих и отталкивающих взаимодействий. Ионы также могут стабилизировать денатурированное состояние белка путем связывания, в частности, с денатурированными пептидными связями (--CONH) белка. Кроме того, ионное взаимодействие с заряженными и полярными группами в белке также может приводить к уменьшению межмолекулярных электростатических взаимодействий и за счет этого к предотвращению или уменьшению агрегации и нерастворимости белка.

[290] Ионные формы значительно различаются по своим эффектам в отношении белков. Было разработано несколько порядков категориального ранжирования ионов и их эффектов в отношении белков, которые можно использовать при составлении фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением. Один пример представляет собой ряд Гофмейстера, в котором ранжированы ионные и полярные неионные растворенные вещества по их эффекту в отношении конформационной стабильности белков в растворе. Стабилизирующие растворенные вещества называются "космотропными". Дестабилизирующие растворенные вещества называются "хаотропными". Космотропы обычно используются в высоких концентрациях для осаждения белков из раствора ("высаливания"). Хаотропы обычно используются для денатурации и/или для сольubilизации белков ("всаливания"). Относительная эффективность ионов по отношению к "всаливанию" и "высаливанию" определяет их положение в ряде Хофмейстера.

[291] Свободные аминокислоты можно использовать в составах или композициях, содержащих конструкцию по настоящему изобретению в соответствии с различными вариантами осуществления настоящего изобретения в качестве объемобразующих средств, стабилизаторов и антиоксидантов, а также для других стандартных путей применения. Определенные аминокислоты можно использовать для стабилизации белков в составе, другие применимы в ходе лиофилизации для обеспечения правильной структуры лиофилизированной массы и свойств активного ингредиента. Некоторые аминокислоты могут быть применимы для ингибирования агрегации белков как в жидких, так и в лиофилизированных составах, а другие применимы в качестве антиоксидантов.

[292] Полиолы являются космотропными, и они применимы в качестве стабилизирующих средств как в жидких, так и в лиофилизированных составах для защиты белков от процессов физического и химического разрушения. Полиолы также являются применимыми для регулирования тоничности и для защиты от стрессовых воздействий, обусловленных замораживанием/размораживанием, в ходе транспортировки или получения нерасфасованных материалов в процессе изготовления. Полиолы также могут служить в качестве криопротекторов в контексте настоящего изобретения.

[293] Определенные варианты осуществления состава или композиции, содержащих конструкцию по настоящему изобретению, могут содержать поверхностно-активные вещества. Белок может быть подвержен адсорбции на поверхностях и денатурации и обусловленной этим агрегации на границах раздела воздух-жидкость,

твердое вещество-жидкость и жидкость-жидкость. Как правило, эти пагубные взаимодействия обратно пропорциональны по масштабу концентрации белка и обычно усугубляются при физическом перемешивании, как, например, возникающим при перевозке продукта и обращении с ним. Поверхностно-активные вещества обычно применяются для предотвращения, минимизации или уменьшения поверхностной адсорбции. Поверхностно-активные вещества также обычно применяются для контроля конформационной стабильности белка. Применение поверхностно-активных веществ в этом отношении является специфичным для белка, поскольку какое-либо конкретное поверхностно-активное вещество обычно стабилизирует одни белки и дестабилизирует другие.

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

[295] Определенные варианты осуществления состава или композиции, содержащих конструкцию по настоящему изобретению, могут содержать один или несколько консервантов. Консерванты необходимы, например, при разработке многодозовых составов для парентерального введения, которые предусматривают более одного извлечения из одного контейнера. Их основная функция заключается в ингибировании роста микробов и обеспечении стерильности продукта в течение всего срока годности или срока использования лекарственного продукта. Хотя консерванты имеют долгую историю применения с низкомолекулярными средствами для парентерального введения, разработка белковых составов, содержащих консерванты, может быть сложной задачей. Консерванты очень часто оказывают дестабилизирующий эффект в отношении белков (вызывают их агрегацию), и это стало основным фактором, ограничивающим их использование в многодозовых белковых составах. На сегодняшний день большинство белковых лекарственных средств были составлены только для однократного применения. Однако в случае возможности получения многодозовых составов они обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в обеспечении удобства для пациентов и увеличении рыночной привлекательности. Хорошим примером является гормон роста человека (hGH), в случае с которым разработка составов с

добавлением консервантов привела к появлению на рынке более удобных форм выпуска в виде многоразовых шприцев-ручек. При составлении и разработке лекарственных форм с добавлением консервантов необходимо учитывать несколько аспектов. Эффективная концентрация консерванта в лекарственном продукте должна быть оптимизирована. Для этого необходимо провести тестирование данного консерванта в лекарственной форме в диапазонах концентраций, которые обеспечивают противомикробную эффективность без нарушения стабильности белка.

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

[297] Биологическую активность фармацевтической композиции, определенной в данном документе, можно определить, например, с помощью анализов цитотоксичности *in vitro*, описанных в следующих примерах, в WO 99/54440 или у Schlereth et al. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). "Эффективность" или "эффективность *in vivo*", как используется в данном документе, относится к ответу на терапию фармацевтической композицией из состава по настоящему изобретению с применением, например, стандартизированных критериев ответа NCI. Успех или эффективность *in vivo* терапии с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению относится к эффективности композиции в отношении предполагаемой для нее цели, т. е. способности композиции вызывать требуемый от нее эффект, т. е. истощение популяции патологических клеток, например, опухолевых клеток. Эффективность *in vivo* можно контролировать посредством общепринятых стандартных способов для соответствующих нозологических форм, включая без ограничения подсчет количества лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, сортировку клеток с активированной флуоресценцией, аспирацию костного мозга. Кроме того, можно использовать различные клинико-биохимические параметры, специфичные для конкретного заболевания, а также другие общепринятые стандартные способы. Кроме того, можно применять компьютерную томографию, рентгенографию, ядерную магнитно-резонансную

томографию, позитронно-эмиссионное томографическое сканирование, биопсию/гистологическое исследование лимфатических узлов и другие общепринятые стандартные способы.

[298] Другой значительной проблемой в разработке лекарственных средств, таких как фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, является прогнозируемое модулирование фармакокинетических свойств. Для этой цели можно установить фармакокинетический профиль лекарственного средства-кандидата, т. е. профиль фармакокинетических параметров, влияющих на способность конкретного лекарственного средства к лечению указанного состояния. Фармакокинетические параметры лекарственного средства, влияющие на способность лекарственного средства к лечению определенной нозологической формы, включают без ограничения: период полувыведения, объем распределения, метаболизм при первом прохождении через печень и степень связывания с белками сыворотки крови. На эффективность указанного лекарственного средства может влиять каждый из параметров, упомянутых выше.

[299] "Период полувыведения" представляет собой время, необходимое для того, чтобы количество уменьшилось до половины от его исходного значения. В медицинских науках период полувыведения относится к периоду полувыведения веществ или лекарственных средств из организма человека. В медицинском контексте период полувыведения может относиться ко времени, за которое вещество/лекарственное средство утрачивает половину своей активности, например, фармакологической, физиологической или радиологической активности. Периодом полувыведения также может описываться время, которое требуется для достижения половинной концентрации лекарственного средства или вещества (например, конструкции по настоящему изобретению) в плазме/сыворотке крови от его значения в равновесном состоянии ("период полувыведения из сыворотки крови"). Обычно устранение или удаление введенного вещества/лекарственного средства относится к очистке организма посредством биологических процессов, таких как метаболизм, экскреция, также с вовлечением функции почек и печени. "Метаболизм при первом прохождении" представляет собой явление метаболизма лекарственного средства, при котором концентрация лекарственного средства снижается до его поступления в кровоток. Это доля лекарственного средства, утрачиваемая в ходе процесса всасывания. Соответственно, под "метаболизмом при первом прохождении через печень" подразумевается способность лекарственного средства к превращению в процессе метаболизма при первом контакте с печенью, т. е. в ходе его первого прохождения через печень. "Объем распределения" (VD) означает степень, в которой лекарственное средство распределяется в тканях тела, а не в плазме крови, при этом более высокий VD указывает на большую величину распределения в тканях. Удержание лекарственного средства может происходить в различных компартментах организма, таких как внутриклеточное и внеклеточное пространства, ткани и органы и т. д. "Степень связывания с белками сыворотки крови" означает способность лекарственного средства взаимодействовать с белками сыворотки

крови, такими как альбумин, и связываться с ними, что приводит к снижению или утрате биологической активности лекарственного средства.

[300] Фармакокинетические параметры также включают биодоступность, латентный период ( $T_{lag}$ ),  $T_{max}$ , скорости всасывания и/или  $C_{max}$  для заданного количества вводимого лекарственного средства. "Биодоступность" относится к той части введенной дозы лекарственного средства/вещества, которая достигает системного кровотока (компартамента крови). Если лекарственный препарат вводят внутривенно, его биодоступность считают равной 100%. Однако при введении лекарственного препарата посредством других путей (как, например, перорально) его биодоступность обычно снижается. "Латентный период" означает задержку по времени между введением лекарственного средства и его выявлением и возможностью его измерения в крови или плазме крови.  $C_{max}$  представляет собой максимальную концентрацию в плазме крови, которой лекарственное средство достигает после его введения (и до введения второй дозы).  $T_{max}$  представляет собой время достижения  $C_{max}$ . На время, необходимое для достижения концентрации лекарственного средства в крови или ткани, которая требуется для его биологического эффекта, влияют все параметры. Фармакокинетические параметры конструкций, проявляющих межвидовую специфичность, можно определить в доклиническом испытании на животных с участием приматов, отличных от шимпанзе, как указано выше и изложено, например, в публикации Schlereth et al. (выше).

[301] В одном варианте осуществления предусмотрена конструкция по настоящему изобретению (или конструкция, полученная в соответствии со способом по настоящему изобретению), предназначенная для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, предпочтительно новообразования. В другом варианте осуществления предусмотрено применение конструкции по настоящему изобретению (или конструкции, полученной в соответствии со способом по настоящему изобретению), при изготовлении лекарственного препарата для предупреждения, лечения или облегчения заболевания, предпочтительно новообразования. Также предполагается обеспечение способа предупреждения, лечения или облегчения заболевания, предпочтительно новообразования, включающего стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, конструкции по настоящему изобретению (или конструкции, полученной в соответствии со способом по настоящему изобретению). Термины "нуждающийся субъект", "пациент" или "нуждающийся в лечении" включают тех, у кого уже имеется заболевание, а также тех, у которых должно быть предупреждено заболевание. Эти термины также включают людей и других субъектов-млекопитающих, получающих профилактическое либо терапевтическое лечение.

[302] Полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению и описанные в данном документе составы/фармацевтические композиции применимы для лечения, облегчения и/или предупреждения медицинского состояния, описанного в данном документе, у пациента, нуждающегося в этом. Термин "лечение" относится как к

терапевтическому лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам. Лечение включает внесение или введение полипептидов/полипептидных конструкций/фармацевтической композиции в организм, выделенную ткань или клетку пациента или субъекта, нуждающегося в этом, у которого имеется заболевание/нарушение, описанное в данном документе, симптом такого заболевания/нарушения или предрасположенность к такому заболеванию/нарушению, с целью излечения, вылечивания, смягчения, ослабления, изменения, исправления, облегчения, улучшения заболевания, симптома заболевания или предрасположенности к заболеванию или воздействия на них. Термин "облегчение", используемый в данном документе, относится к любому улучшению болезненного состояния пациента путем введения полипептидной конструкции в соответствии с настоящим изобретением такому пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом. Такое улучшение может представлять собой замедление или прекращение прогрессирования заболевания у пациента и/или уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты или продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждение ухудшения состояния или потери трудоспособности, обусловленных заболеванием. Используемый в данном документе термин "предупреждение" означает избегание появления или повторного появления заболевания, указанного в данном документе, путем введения конструкции в соответствии с настоящим изобретением субъекту, нуждающемуся в этом.

[303] Термин "заболевание" относится к любому состоянию, при котором будет полезным лечение с помощью конструкции или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. Данный термин включает хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые являются причиной предрасположенности млекопитающего к рассматриваемому заболеванию. Заболевание предпочтительно представляет собой новообразование, рак или опухоль. Заболевание, новообразование, рак или опухоль предпочтительно являются CLDN6-положительными, т. е. характеризуются экспрессией или сверхэкспрессией CLDN6. Сверхэкспрессия CLDN6 означает, что имеет место увеличение на по меньшей мере 10%, в частности на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 750%, по меньшей мере 1000% или даже больше. Экспрессия обнаруживается только в пораженной ткани, тогда как экспрессия в соответствующей здоровой ткани не выявляется или в значительной степени не выявляется. В соответствии с настоящим изобретением заболевания, ассоциированные с клетками, экспрессирующими CLDN6, включают раковые заболевания. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением раковые заболевания предпочтительно представляют собой заболевания, при которых раковые клетки экспрессируют CLDN6.

[304] "Новообразование" представляет собой аномальный рост ткани, при котором, как правило, но не всегда, образуется масса. При сопутствующем образовании массы ее

обычно называют "опухолью". Новообразования или опухоли могут быть доброкачественными, потенциально злокачественными (предраковыми) или злокачественными (раковыми). Злокачественные новообразования/опухоли обычно называют раком. Они обычно инвазируют и разрушают окружающую ткань и могут образовывать метастазы, т. е. они распространяются в другие части, ткани или органы тела. "Первичная опухоль" представляет собой опухоль, растущую в анатомическом участке, в котором прогрессирование опухоли началось и продолжилось с образованием раковой массы. Большинство видов рака развиваются в их первичном очаге, но затем переходят к метастазированию или распространению в другие части (например, ткани и органы) тела. Эти дополнительные опухоли являются "вторичными опухолями". Большинство видов рака по-прежнему называются по их первичному очагу, даже после того, как они распространились в другие части тела.

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

[306] Термин "минимальное остаточное заболевание" (MRD) относится к свидетельству присутствия небольшого количества остаточных раковых клеток, которые остаются у пациента после лечения рака, например, когда пациент находится в состоянии ремиссии (отсутствуют симптомы и признаки заболевания). Очень небольшое количество оставшихся раковых клеток обычно невозможно выявить обычными способами, поскольку стандартные тесты, используемые для оценки или выявления рака, недостаточно чувствительны для выявления MRD. В настоящее время доступны высокочувствительные молекулярно-биологические тесты для выявления MRD, такие как проточная цитометрия, ПЦР и секвенирование нового поколения. Данные тесты могут обеспечивать измерение минимальных уровней раковых клеток в образцах тканей, иногда даже до одной раковой клетки на миллион нормальных клеток. В контексте настоящего изобретения предполагается, что термины "предупреждение", "лечение" или "облегчение" рака также охватывают "предупреждение, лечение или облегчение MRD" независимо от того, было ли выявлено MRD или нет.

[307] В одном варианте осуществления настоящего изобретения новообразование, рак или опухоль выбраны из группы, включающей без ограничения герминогенный рак, рак яичника и рак легкого (или состоящей из них).

[308] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения рак яичника представляет собой эпителиальный рак яичника, выбранный из группы, включающей муцинозный эндометриоидный, светлоклеточный и недифференцированный рак яичника, стромальные опухоли яичника, включая гранулезоклеточные опухоли,

гранулезно-текоклеточные опухоли и опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, герминогенные опухоли яичника, включая тератомы, герминогенный рак яичника дисгерминому, опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка) и опухоли хориокарциномы, из саркомы яичника, опухолей Крукенберга или кист яичника. Согласно другому варианту осуществления рак яичника представляет собой рекуррентный или рецидивирующий рак яичника или рак яичника, который не поддается лечению платиносодержащими и/или стандартными химиотерапевтическими средствами лечения. Эффективность лечения можно определить путем измерения уровня СА-125. СА-125 представляет собой белок, обнаруживаемый в крови. Высокие количества СА-125 могут указывать на рак яичника и фаллопиевой трубы, а уменьшение количества может указывать на эффективность выбранного лечения. Наследственными факторами, которые могут являться причиной предрасположенности к развитию рака яичника, являются мутации в одном из двух генов, называемых геном 1 рака молочной железы (BRCA1) и геном 2 рака молочной железы (BRCA2). У женщин с мутацией BRCA1 имеется на 35-70 процентов более высокий риск развития рака яичника. У женщин с мутацией BRCA2 имеется на 10-30 процентов более высокий риск ([www.cancercenter.com/cancer-types/ovarian-cancer/risk-factors](http://www.cancercenter.com/cancer-types/ovarian-cancer/risk-factors)). Однако у большинства женщин, у которых диагностирован рак яичника, этих мутаций нет.

[309] Согласно дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого, который может быть дополнительно выбран из группы, включающей плоскоклеточную карциному, крупноклеточную карциному и аденокарциному. Подгруппы аденокарциномы могут определяться специфическими мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнальных путей рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и нижележащих митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3K). Генетические аномалии, имеющие потенциальное значение для принятия решений о лечении, включают транслокации с участием тирозинкиназного рецептора киназы анапластической лимфомы (ALK), которые чувствительны к ингибиторам ALK, и амплификацию MET (фактора мезенхимально-эпителиального перехода), который кодирует рецептор фактора роста гепатоцитов. Было установлено, что амплификация MET ассоциирована со вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR.

[310] Конструкцию по настоящему изобретению, как правило, разрабатывают для конкретных путей и способов введения, для конкретных доз и частот введения, для конкретных видов лечения конкретных заболеваний, с определенными диапазонами биодоступности и персистирования, помимо прочего. Материалы для композиции предпочтительно составляют в концентрациях, которые являются приемлемыми для данного участка введения. Таким образом, составы и композиции могут быть разработаны в соответствии с настоящим изобретением для доставки любым подходящим путем введения. В контексте настоящего изобретения пути введения включают без ограничения местные пути, энтеральные пути и парентеральные пути.

[311] Если фармацевтическая композиция была лиофилизована, то

лиофилизированный материал сначала восстанавливают в соответствующей жидкости перед введением. Лиофилизированный материал можно восстанавливать, например, в бактериостатической воде для инъекций (BWFI), физиологическом солевом растворе, фосфатно-солевом буферном растворе (PSB) или в том же составе, в котором белок находился перед лиофилизацией. Фармацевтические композиции и конструкция по настоящему изобретению особенно применимы для парентерального введения, например, внутривенной доставки, например, посредством инъекции или инфузии. Фармацевтические композиции можно вводить с использованием медицинского устройства. Примеры медицинских устройств для введения фармацевтических композиций описаны в патентах США №№ 4475196; 4439196; 4447224; 4447233; 4486194; 4487603; 4596556; 4790824; 4,941,880; 5064413; 5312335; 5312335; 5383851 и 5399163.

[312] Композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту в подходящей дозе, которая может быть определена, например, в исследованиях с повышением дозы. Как изложено выше, конструкцию по настоящему изобретению, проявляющую межвидовую специфичность, как описано в данном документе, также можно преимущественно применять в доклинических испытаниях на приматах, отличных от шимпанзе. Режим введения доз определяется лечащим врачом и клиническими факторами. В области медицины хорошо известно, что дозы для любого пациента зависят от многих факторов, в том числе от размеров тела, площади поверхности тела, возраста пациента, конкретного соединения, подлежащего введению, пола, времени и пути введения, общего состояния здоровья и других лекарственных средств, вводимых параллельно.

[313] "Эффективная доза" представляет собой количество терапевтического средства, достаточное для достижения или по меньшей мере частичного достижения требуемого эффекта. "Терапевтически эффективная доза" представляет собой количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного подавления заболевания и его осложнений, признаков и симптомов у пациента, страдающего этим заболеванием. Количества или дозы, эффективные для этого применения, будут зависеть от заболевания, подлежащего лечению (показания), доставляемой конструкции, терапевтического контекста и целей, тяжести заболевания, предшествующей терапии, клинического анамнеза пациента и ответа на терапевтическое средство, пути введения, размера (массы тела, поверхности тела) и/или состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента и общего состояния собственной иммунной системы пациента. Надлежащая доза может быть скорректирована по решению лечащего врача для достижения оптимального терапевтического эффекта.

[314] Терапевтически эффективное количество конструкции по настоящему изобретению предпочтительно приводит к уменьшению тяжести симптомов заболевания, увеличению частоты или продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждению ухудшения состояния или потери трудоспособности, обусловленных заболеванием. При лечении опухолей, экспрессирующих CLDN6, терапевтически

эффективное количество конструкции по настоящему изобретению предпочтительно ингибирует рост опухолевых клеток на по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 90% по сравнению с пациентами, не получавшими лечение. Способность соединения ингибировать рост опухоли можно также оценить в животной модели, позволяющей предсказать эффективность в отношении опухолей человека.

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

[316] Предполагается, что дополнительный компонент набора по настоящему изобретению представляет собой средство, предпочтительно антитело или конструкцию, которые связываются с белком сигнального пути контрольной точки иммунного ответа (таким как PD-1 или CTLA-4) или с костимулирующим рецептором контрольной точки иммунного ответа (таким как 4-1BB). Данные средства описаны более подробно в данном документе выше. Согласно одному варианту осуществления набор содержит конструкцию по настоящему изобретению и антитело или конструкцию, которые связываются с PD-1. Белки, связывающие PD-1, применимые для этой цели, например, подробно описаны в PCT/US2019/013205. В определенном варианте осуществления набор обеспечивает возможность одновременного и/или последовательного введения компонентов.

[317] Набор может содержать одну или несколько емкостей (таких как флаконы, ампулы, контейнеры, шприцы, бутылки, пакеты) любых подходящих формы, размера и материала (предпочтительно, например, из водонепроницаемого пластика или стекла), содержащих конструкцию или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению в соответствующей дозе для введения (см. выше). Набор может дополнительно содержать инструкции по применению (например, в виде брошюры или руководства пользователя), средства для введения конструкции или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такие как шприц, насос, инфузионная помпа и т. п., средства для восстановления конструкции по настоящему изобретению и/или средство для разбавления конструкции по настоящему изобретению.

[318] В настоящем изобретении также предусмотрены наборы с устройством для

однократного введения дозы. Набор по настоящему изобретению также может содержать первую емкость, содержащую высушенную/лиофилизированную конструкцию или фармацевтическую композицию, и вторую емкость, содержащую водный состав. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены наборы, содержащие однокамерные и многокамерные предварительно заполненные шприцы.

[319] Настоящее изобретение относится к следующим пунктам.

i) Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие следующее или состоящие из следующего:

домен (содержащий паратоп), который связывается с CLDN6 человека (SEQ ID NO: 1) на поверхности клетки-мишени, и

домен (содержащий паратоп), который связывается с CD3 человека, и

домен, удлиняющий период полувыведения полипептида.

ii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту i), где указанная полипептидная конструкция представляет собой конструкцию, активирующую Т-клетки.

iii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i) и ii), где указанная полипептидная конструкция представляет собой полипептид, активирующий Т-клетки, как определено с помощью анализа активации Т-клеток, выбранного из группы, включающей определение количества экспрессии CD69, определение количества экспрессии CD25, определение количества секретируемого IL-2 и определение цитолитической активности Т-клеток.

iv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-iii), где домен, который удлиняет период полувыведения полипептида, содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен CH2 и домен CH3, или состоит из них.

v) Полипептид или полипептидная композиция согласно любому из пунктов i)-iv), где антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит паратоп или состоит из паратопа, который связывается с эпитопом в CLDN6 человека, который соответствует аминокислотам 29-81 из SEQ ID NO: 1 (запись в UniProt P56747).

vi) Полипептид или полипептидная композиция согласно любому из пунктов i)-v), где первый антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит паратоп или состоит из паратопа, который связывается с эпитопом в CLDN6 человека, который соответствует аминокислотам 138-160 из SEQ ID NO: 1 (запись в UniProt P56747).

vii) Полипептид или полипептидная композиция согласно любому из пунктов i)-vi), где указанный домен содержит паратоп или состоит из паратопа, который связывается с CLDN6, связываясь с аминокислотами 29-39 из SEQ ID NO: 1 во внеклеточной петле 1 (ECL1) CLDN6, приведенной под SEQ ID NO: 9, и/или с аминокислотами 151-160 из SEQ ID NO: 1 во внеклеточной петле 2 (ECL2) CLDN6 на поверхности клетки-мишени, приведенной под SEQ ID NO: 10; ясно, что для связывающего средства не требуется непосредственное химическое взаимодействие с последовательностями, приведенными

под SEQ ID NO: 9 и 10, однако по меньшей мере одна или несколько аминокислот в этих последовательностях находятся в непосредственном контакте, т. е. с помощью водородных связей, с одной и, как правило, несколькими аминокислотами связывающего домена. Общие принципы взаимодействий между связывающим доменом (т. е. паратопом) и доменом-мишенью (т. е. эпитопом) известны из уровня техники (см. Janeway et al. Immunobiology, 9th Ed., 2016).

viii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-vii), где указанный домен, содержащий паратоп или состоящий из паратопа, который связывается с CD3, связывается с внеклеточным эпитопом  $\epsilon$ -цепи CD3 человека и макака.

ix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-viii), где паратоп, который связывается с CLDN6, связывается с тем же эпитопом в CLDN6, что и полипептидная конструкция, или антитело, или их производное или фрагмент, которые содержат домен, содержащий паратоп, связывающийся с CLDN6 на поверхности клетки-мишени, где паратоп содержит определяющие комплементарность области CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельной области тяжелой цепи (VH) и/или определяющие комплементарность области CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельной области легкой цепи (VL), которые выбраны из групп, приведенных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), е) и s) являются весьма предпочтительными:

а) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

б) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

с) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;

д) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 55, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 56, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 57, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 58, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 59, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 60;

е) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74;

ф) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 83, CDR-H2,



приведенную под SEQ ID NO: 224, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 225, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 226, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228, или состоящей из нее;

q) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242, или состоящей из нее;

r) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256, или состоящей из нее,

s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270, или состоящей из нее.

x) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-ix), где домен (содержащий паратоп или состоящий из него), связывающийся с CD3-эпсилон человека, также связывается с CD3-эпсилон *Callithrix jacchus* или *Saimiri sciureus*.

xi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-x), где

a) полипептид или конструкция представляет собой одноцепочечную конструкцию,

b) домен (содержащий паратоп), связывающийся с CLDN6, представлен в формате scFv,

c) домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, представлен в формате scFv,

d) домены (содержащие паратопы) соединены посредством линкера и/или

e) полипептид или полипептидная конструкция содержит домен, обеспечивающий удлиненный период полувыведения из сыворотки крови.

xii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-xi), где домен (содержащий паратоп или состоящий из него), связывающийся с CLDN6, не связывается с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 и/или CLDN18.1/CLDN18.2.

xiii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен (содержащий паратоп или состоящий из него), связывающийся с CLDN6, содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из групп, приведенных в подпунктах от a) до s) ниже, при этом подпункты от a) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от a) до c), e) и s) являются весьма предпочтительными:

a) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную



под SEQ ID NO: 157, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 158;

l) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 167, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 168, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 169, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 170, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 171, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 172;

m) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 181, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 182, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 183, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 184, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 185, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 186;

n) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200;

o) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 209, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 210, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 211, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 212, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 213, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 214;

p) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 223, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 224, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 225, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 226, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228;

q) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256,

s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

xiv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, содержащий паратоп или состоящий из паратопа, который связывается с CLDN6, содержит VH-область, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 207,

SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249 или SEQ ID NO: 263,

где указанная аминокислотная последовательность VH-области может иметь одну или несколько модификаций одного или нескольких аминокислотных остатков в каркасной и/или гипервариабельной областях при условии, что указанный домен, содержащий указанную модифицированную VH-область, селективно связывается с CLDN6, и

где указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность,

где дополнительно указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность с более чем 1000-кратной эффективностью по сравнению с клетками идентичного типа, которые экспрессируют CLDN9, но не экспрессируют CLDN6, и

где указанный домен, кроме того, необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые не способны активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в CLDN6-отрицательных клетках из того же типа клеток, предпочтительно при тестировании в анализе цитотоксичности *in vitro*.

xv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен (содержащий паратоп или состоящий из паратопа), связывающийся с CLDN6, содержит VL-область, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 250 или SEQ ID NO: 264,

где указанная аминокислотная последовательность VL-области может иметь одну или несколько модификаций одного или нескольких аминокислотных остатков в каркасной и/или гипервариабельной областях при условии, что указанный домен, содержащий указанную модифицированную VL-область, селективно связывается с CLDN6, и

где указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в клетках-мишенях,

где дополнительно указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность с более чем 500-кратной эффективностью по сравнению с контрольными клетками, которые не экспрессируют CLDN6, где эти клетки необязательно экспрессируют CLDN9, и при этом

где указанный домен, кроме того, необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые не способны активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в CLDN6-отрицательных клетках из того же типа клеток, предпочтительно при тестировании в анализе цитотоксичности *in vitro*.

xvi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен (содержащий паратоп или состоящий из паратопа), связывающийся с CLDN6, содержит пару из VH-области и VL-области, имеющих аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12, SEQ ID NO: 25+26, SEQ ID NO: 39+40, SEQ ID NO: 53+54, SEQ ID NO: 67+68, SEQ ID NO: 81+82, SEQ ID NO: 95+96, SEQ ID NO: 109+110, SEQ ID NO: 123+124, SEQ ID NO: 137+138, SEQ ID NO: 151+152, SEQ ID NO: 165+166, SEQ ID NO: 179+180, SEQ ID NO: 193+194, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 221+222, SEQ ID NO: 235+236, SEQ ID NO: 249+250 или SEQ ID NO: 263+264.

xvii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен (содержащий паратоп или состоящий из паратопа), связывающийся с CLDN6, содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 257 или SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 274.

xviii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, содержащие полипептид или состоящие из полипептида, который имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163 и SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO:

174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 и SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247 и SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261 и SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275 и SEQ ID NO: 276, или из полипептидов/полипептидных конструкций, имеющих аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с указанными последовательностями.

xix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, содержащий паратоп или состоящий из паратопа, который связывается с CLDN6, индуцирует в по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность или в по меньшей мере 1000 раз более низкую Т-клеточно-зависимую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с Т-клеточно-зависимой цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1.

xx) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, содержащий паратоп или состоящий из паратопа, который связывается с CLDN6, индуцирует в по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность или в по меньшей мере 1000 раз более низкую Т-клеточно-зависимую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с Т-клеточно-зависимой цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, где указанная конструкция способна активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в клетках-мишенях, экспрессирующих CLDN6, и где указанная конструкция имеет последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую X1LIVX2APX3 (SEQ ID NO: 667), где X1 представляет собой A либо N; X2 представляет собой V либо E; и X3 представляет собой V либо A.

xxi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция представляет собой одноцепочечную конструкцию.

xxii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где указанный домен, удлиняющий период полувыведения, содержащий два полипептидных мономера или состоящий из них, содержит шарнирную область, домен СН2 и домен СН3 и содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу: шарнирная область-СН2-СН3-линкер-шарнирная область-СН2-СН3.

xxiii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен СН2 содержит внутридоменный дисульфидный мостик между остатками цистеина.

xxiv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где

(a) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CLDN6, содержит два переменных домена антитела или состоит из них, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CD3, содержит два переменных домена антитела или состоит из них;

(b) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CLDN6, содержит один переменный домен антитела или состоит из него, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CD3, содержит два переменных домена антитела или состоит из них;

(c) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CLDN6, содержит два переменных домена антитела или состоит из них, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CD3, содержит один переменный домен антитела или состоит из него; или

(d) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CLDN6, содержит один переменный домен антитела или состоит из него, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CD3, содержит один переменный домен антитела или состоит из него.

xxv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CLDN6, или состоящий из него, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, содержащий паратоп, связывающий CD3, или состоящий из него, слиты с другим доменом посредством пептидного линкера.

xxvi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где полипептид или полипептидная конструкция содержит следующее или состоит из следующего в порядке от amino-конца к карбокси-концу или в порядке от карбокси-конца к amino-концу:

(a) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен (содержащий паратоп), связывающийся с CLDN6;

(b) пептидный линкер, предпочтительно имеющий аминокислотную

последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575;

(с) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3.

xxvii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту xxvi), где полипептид или полипептидная конструкция дополнительно содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу, или в порядке от карбокси-конца к amino-концу, или между антигенсвязывающим (эпитопсвязывающим) доменом, содержащим паратоп, связывающийся с CLDN6, и антигенсвязывающим (эпитопсвязывающим) доменом (содержащим паратоп), связывающимся с CD3:

(а) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575;

(b) первый полипептидный мономер третьего домена;

(с) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575; и

(d) второй полипептидный мономер указанного третьего домена.

xxviii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция представлена в виде любой из последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427, и 430, в частности 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, более конкретно 21, 24, 35, 38, 49, 52, 77 и 80 и еще более конкретно 21, 35, 49 и 77.

xxix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, содержащий по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672.

xxx) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, содержащий VL-домен, содержащий по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675.

xxxi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, содержащий VH- и VL-домены, содержащие по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 670, 671, 672, 673, 674 и/или 675.

xxxii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп),

связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, приведенный под SEQ ID NO: 676.

xxxiii) Полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, содержащий VL-домен, приведенный под SEQ ID NO: 677.

xxxiv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, приведенный под SEQ ID NO: 676, и VL-домен, приведенный под SEQ ID NO: 677.

xxxv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен (содержащий паратоп), связывающийся с CD3, содержащий scFv-домен, приведенный под SEQ ID NO: 678.

xxxvi) Полинуклеотид, кодирующий полипептид или полипептидную конструкцию, определенные в любом из предыдущих пунктов.

xxxvii) Вектор, содержащий полинуклеотид, определенный в пункте xxxvi).

xxxviii) Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом, определенным в пункте xxxvi), или вектором, определенным в пункте xxxvii).

xil) Способ получения полипептида или полипептидной конструкции, определенных в любом из пунктов i)-xxxv), при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина, определенной в пункте xxxviii), в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии указанной полипептидной конструкции, и извлечение полученных полипептида или полипептидной конструкции из культуры.

xl) Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или полипептидную конструкцию, определенные в любом из пунктов i)-xxxv) или полученные в соответствии со способом согласно пункту xxxix).

xli) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов i)-xxxv) или полученные в соответствии со способом согласно пункту xxxix) для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, предпочтительно новообразования.

xlii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту xli) для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, где заболевание или новообразование выбрано из группы, состоящей из герминогенного рака, в частности рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака матки и рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

xliii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту xli), где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

xliv) Набор, содержащий полипептид или полипептидную конструкцию,

определенные в любом из пунктов i)-xxxv), полипептид или полипептидную конструкцию, полученные в соответствии со способом согласно пункту xii), полинуклеотид, определенный в пункте xxxvi), вектор, определенный в пункте xxxvii), и/или клетку-хозяина, определенную в пункте xxxviii).

xliv) Способ лечения или облегчения пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунного нарушения, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, полипептида или полипептидной конструкции согласно любому из пунктов i)-xxxv) или полученных в соответствии со способом согласно пункту xii), где заболевание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из герминогенного рака, рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака матки, более конкретно из серозной цистаденокарциномы яичника, карциносаркомы матки, эндометриальной карциномы тела матки, и рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

xlvi) Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6 человека (SEQ ID NO: 1), и домен, который связывается с CD3 человека, и домен, удлиняющий период полувыведения полипептида.

xlvii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту xlvi), где указанная полипептидная конструкция представляет собой конструкцию, активирующую Т-клетки.

xlviii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlvii), где указанная полипептидная конструкция представляет собой полипептид, активирующий Т-клетки, как определено в анализе активации Т-клеток, выбранном из группы, включающей определение количества экспрессии CD69, определение количества экспрессии CD25, определение количества секретируемого IL-2 и определение цитолитической активности Т-клеток.

xliv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi)-xlviii), где домен, который удлиняет период полувыведения полипептида, содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен СН2 и домен СН3.

xlx) Полипептид или полипептидная композиция согласно любому из пунктов xlvi) и xlix), где антигенсвязывающий домен, связывающий CLDN6, связывается с эпитопом в CLDN6 человека, который соответствует аминокислотам 29-81 из SEQ ID NO: 1 (запись в UniProt P56747).

xlxi) Полипептид или полипептидная композиция согласно любому из пунктов xlvi) и xlix), где первый антигенсвязывающий домен, связывающий CLDN6, связывается с эпитопом в CLDN6 человека, который соответствует аминокислотам 138-160 из SEQ ID NO: 1 (запись в UniProt P56747).

xlxii) Полипептид или полипептидная композиция согласно любому из пунктов

xlvi) и xli), где указанный домен связывается с аминокислотами 29-39 CLDN6 из SEQ ID NO: 1 во внеклеточной петле 1 (ECL1) CLDN6, приведенной под SEQ ID NO: 9, и/или с аминокислотами 151-160 из SEQ ID NO: 1 во внеклеточной петле 2 (ECL2) CLDN6, приведенной под SEQ ID NO: 10.

xlxiii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlxii), где указанный домен, связывающийся с CD3, связывается с внеклеточным эпитопом  $\epsilon$ -цепи CD3 человека и макака.

xlxiv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlxiii), где домен, который связывается с CLDN6, связывается с тем же эпитопом в CLDN6, что и полипептидная конструкция, или антитело, или их производное или фрагмент, которые содержат домен, связывающийся с CLDN6, где домен содержит определяющие комплементарность области CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 переменной области тяжелой цепи (VH) и/или определяющие комплементарность области CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 переменной области легкой цепи (VL), которые выбраны из групп, приведенных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), e) и s) являются весьма предпочтительными:

а) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

б) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

с) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;

д) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 55, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 56, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 57, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 58, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 59, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 60;

е) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74;

ф) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 83, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 84, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 85, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 86, CDR-L2, приведенную



под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228;

q) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256,

s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

xlxv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlxiv), где домен, связывающийся с CD3-эпсилон человека, также связывается с CD3-эпсилон *Callithrix jacchus* или *Saimiri sciureus*.

xlxvi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlxv), где

a) полипептид представляет собой одноцепочечную конструкцию,

b) домен, связывающийся с CLDN6, представлен в формате scFv,

c) домен, связывающийся с CD3, представлен в формате scFv,

d) домены соединены посредством линкера и/или

e) полипептид или полипептидная конструкция содержит домен, обеспечивающий удлиненный период полувыведения из сыворотки крови.

xlxvii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlxvi), где домен, связывающийся с CLDN6, не связывается с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 и/или CLDN18.1/CLDN18.2.

xlxviii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из пунктов xlvi) и xlxvii), где домен, связывающийся с CLDN6, содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из групп, приведенных в подпунктах от a) до s) ниже, при этом подпункты от a) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от a) до c), e) и s) являются особенно предпочтительными:

a) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

b) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную



под SEQ ID NO: 171, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 172;

m) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 181, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 182, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 183, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 184, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 185, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 186;

n) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200;

o) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 209, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 210, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 211, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 212, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 213, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 214;

p) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 223, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 224, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 225, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 226, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228;

q) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256,

s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

xlxix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит VH-область, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249 или SEQ ID NO: 263,

где указанная аминокислотная последовательность VH-области может иметь одну или несколько модификаций одного или нескольких аминокислотных остатков в каркасной и/или гипервариабельной областях при условии, что указанный домен,

содержащий указанную модифицированную VH-область, селективно связывается с CLDN6, и

где указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность,

где дополнительно указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность с более чем 1000-кратной эффективностью по сравнению с клетками идентичного типа, которые экспрессируют CLDN9, но не экспрессируют CLDN6, и

где указанный домен, кроме того, необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые не способны активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в CLDN6-отрицательных клетках из того же типа клеток, предпочтительно при тестировании в анализе цитотоксичности *in vitro*.

xlxix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит VL-область, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 250 или SEQ ID NO: 264,

где указанная аминокислотная последовательность VL-области может иметь одну или несколько модификаций одного или нескольких аминокислотных остатков в каркасной и/или гипервариабельной областях при условии, что указанный домен, содержащий указанную модифицированную VL-область, селективно связывается с CLDN6, и

где указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в клетках-мишенях,

где дополнительно указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность с более чем 500-кратной эффективностью по сравнению с контрольными клетками, которые не экспрессируют CLDN6, где эти клетки необязательно экспрессируют CLDN9, и при этом

где указанный домен, кроме того, необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые не способны активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в CLDN6-отрицательных клетках из того же типа клеток, предпочтительно при тестировании в анализе цитотоксичности *in vitro*.

vitro.

xlxx) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит пару из VH-области и VL-области, имеющих аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12, SEQ ID NO: 25+26, SEQ ID NO: 39+40, SEQ ID NO: 53+54, SEQ ID NO: 67+68, SEQ ID NO: 81+82, SEQ ID NO: 95+96, SEQ ID NO: 109+110, SEQ ID NO: 123+124, SEQ ID NO: 137+138, SEQ ID NO: 151+152, SEQ ID NO: 165+166, SEQ ID NO: 179+180, SEQ ID NO: 193+194, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 221+222, SEQ ID NO: 235+236, SEQ ID NO: 249+250 или SEQ ID NO: 263+264.

xlxxi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 257 или SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 274.

xlxxii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, содержащие полипептид, который имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163 и SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 и SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ

ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247 и SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261 и SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275 и SEQ ID NO: 276, или из полипептидов/полипептидных конструкций, имеющих аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с указанными последовательностями.

xlxxiii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, индуцирует в по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1.

xlxxiv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, индуцирует в по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, где указанная конструкция способна активировать Т-клетки и индуцировать цитотоксичность в клетках-мишенях, экспрессирующих CLDN6, и где указанная конструкция имеет последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую X1LIVX2APX3 (SEQ ID NO: 667), где X1 представляет собой A либо N; X2 представляет собой V либо E; и X3 представляет собой V либо A.

xlxxv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция представляет собой одноцепочечную конструкцию.

xlxxvi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где указанный домен, удлиняющий период полувыведения, содержащий два полипептидных мономера, содержит шарнирную область, домен CH2 и домен CH3 и содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу:

шарнирная область-CH2-CH3-линкер-шарнирная область-CH2-CH3.

xlxxvii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из

предыдущих пунктов, где домен CH2 содержит внутридоменный дисульфидный мостик между остатками цистеина.

xlxxviii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где

(i) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит два переменных домена антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит два переменных домена антитела;

(ii) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит один переменный домен антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит два переменных домена антитела;

(iii) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит два переменных домена антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит один переменный домен антитела; или

(iv) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит один переменный домен антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит один переменный домен антитела.

xlxxix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, слиты с другим доменом посредством пептидного линкера.

xlxxx) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где полипептид или полипептидная конструкция содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу или в порядке от карбокси-конца к amino-концу:

(a) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающийся с CLDN6;

(b) пептидный линкер, в частности пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575;

(c) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающийся с CD3.

xlxxxi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где полипептид или полипептидная конструкция дополнительно содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу, или в порядке от карбокси-конца к amino-концу, или между антигенсвязывающим (эпитопсвязывающим) доменом, связывающимся с CLDN6, и антигенсвязывающим (эпитопсвязывающим) доменом, связывающимся с CD3:

(a) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575;

(b) первый полипептидный мономер третьего домена;

(c) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575; и

(d) второй полипептидный мономер указанного третьего домена.

xlxxxii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция представлена в виде любой из последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427, и 430, в частности 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, более конкретно 21, 24, 35, 38, 49, 52, 77 и 80 и еще более конкретно 21, 35, 49 и 77.

xlxxxiii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, содержащий по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672.

xlxxxiv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VL-домен, содержащий по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675.

xlxxxv) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH- и VL-домены, содержащие по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 670, 671, 672, 673, 674 и/или 675.

xlxxxvi) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, приведенный под SEQ ID NO: 676.

xlxxxvii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VL-домен, приведенный под SEQ ID NO: 677.

xlxxxviii) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, приведенный под SEQ ID NO: 676, и VL-домен, приведенный под SEQ ID NO: 677.

xlxxxix) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий scFv-домен, приведенный под SEQ ID NO: 678.

xc) Полинуклеотид, кодирующий полипептид или полипептидную конструкцию, определенные в любом из предыдущих пунктов.

ixc) Вектор, содержащий полинуклеотид, определенный в пункте xc).

iiivc) Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом, определенным в пункте xc), или вектором, определенным в пункте ixc).

iiivc) Способ получения полипептида или полипептидной конструкции, определенных в любом из предыдущих пунктов, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина, определенной в пункте iiivc), в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии указанной полипептидной конструкции, и извлечение полученных полипептида или полипептидной конструкции из культуры.

ivc) Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или полипептидную конструкцию, определенные в любом из предыдущих пунктов или полученные в соответствии со способом согласно пункту iiivc).

vc) Полипептид или полипептидная конструкция согласно любому из предыдущих пунктов или полученные в соответствии со способом согласно пункту iiivc) для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, предпочтительно новообразования.

vic) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту vc) для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, где заболевание или новообразование выбрано из группы, состоящей из герминогенного рака, рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака матки и рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

viiic) Полипептид или полипептидная конструкция согласно пункту vc), где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

viiiic) Набор, содержащий полипептид или полипептидную конструкцию, определенные в любом из предыдущих пунктов, полипептид или полипептидную конструкцию, полученные в соответствии со способом согласно пункту vc), полинуклеотид, вектор и/или клетку-хозяина, определенные в вышеприведенных пунктах.

ic) Способ лечения или облегчения пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунного нарушения, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, полипептида или полипептидной конструкции согласно любому из вышеприведенных пунктов или полученных в соответствии со способом согласно вышеприведенному пункту, где заболевание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из герминогенного рака, рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака матки, более конкретно из серозной цистаденокарциномы яичника, карциносаркомы матки, эндометриальной карциномы тела матки, и рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

[320] Всякий раз при использовании термина "конструкция" на фигурах указанный термин относится к используемым полипептидным/полипептидным конструкциям по настоящему изобретению или их контролям, как указано.

[321] Используемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на "реагент" включает один или несколько таких различных реагентов, а ссылка на "способ" включает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные специалисту в данной области, которые можно модифицировать или использовать вместо способов, описанных в данном документе.

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

[323] Термин "и/или" всякий раз при использовании в данном документе включает значения "и", "или" и "все элементы или любую другую их комбинацию, объединенные указанным термином".

[324] Термин "приблизительно" или "примерно", используемый в данном документе, означает в пределах  $\pm 20\%$ , предпочтительно в пределах  $\pm 15\%$ , более предпочтительно в пределах  $\pm 10\%$  и наиболее предпочтительно в пределах  $\pm 5\%$  от указанного значения или диапазона. Он также включает конкретное значение, например, "приблизительно 50" включает значение "50".

[325] Во всем настоящем описании и формуле изобретения, если по контексту не требуется иное, слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не исключение какого-либо другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. При использовании в данном документе термин "содержащий" можно заменить терминами "включающий в себя" или "включающий" или иногда при использовании в данном документе термином "имеющий".

[326] Как используется в данном документе, "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не определенный в элементе пункта формулы изобретения. Как используется в данном документе, "состоящий по сути из" не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявляемого предмета.

[327] В каждом случае в данном документе любой из терминов "содержащий", "состоящий по сути из" и "состоящий из" можно заменить любым из двух других терминов.

[328] В вышеприведенном описании и нижеприведенных примерах представлены

иллюстративные варианты реализации, но настоящее изобретение не ограничивается конкретными методиками, технологиями, протоколами, материалами, реагентами, веществами и т. д., описанными в данном документе, ввиду чего таковые могут варьироваться. Используемая в настоящем документе терминология служит только для описания конкретных вариантов осуществления. Используемая в данном документе терминология не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, который определяется исключительно формулой изобретения. Аспекты настоящего изобретения представлены в независимых пунктах формулы изобретения. Некоторые необязательные признаки настоящего изобретения представлены в зависимых пунктах формулы изобретения.

[329] Все публикации и патенты, цитируемые во всем тексте настоящего описания (включая все патенты, патентные заявки, научные публикации, спецификации производителя, инструкции и т. п.) выше или ниже, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте. Ничто из изложенного в данном документе не следует воспринимать как признание того, что настоящее изобретение не имеет права быть противопоставлено такому описанию на основании более раннего изобретения. В тех случаях, когда включенный посредством ссылки материал противоречит настоящему описанию или не согласуется с ним, настоящее описание имеет преимущественную силу перед любым таким материалом.

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

### **Фигуры**

[331] На фигуре 1 показаны результаты анализа картирования эпителиальных клеток. В самом верхнем ряду представлены структурные изображения CLDN4 (пунктирное изображение) либо CLDN6 (сплошное изображение), а также химерных белков, на которых указаны различные области CLDN6, которые были замещены соответствующими областями CLDN4. Во втором и третьем рядах сверху показаны результаты FACS-анализов с использованием изотипических контролей, а также Ab к CLDN4 и Ab к CLDN6 (5 мкг/мл изотипического контроля (IC003P R&D) + 5 мкг/мл Ab к CLDN4 (клон 382321 MAB4219 R&D)). Два левых результата FACS показывают, что клетки, которые не экспрессируют ни CLDN4, ни CLDN6, не распознаются ни одним из антител, иммуноспецифично выявляющих CLDN-4 или CLDN-6. В четвертом ряду внизу показаны результаты FACS-анализов с использованием четырех различных полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению в качестве первичных связывающих средств (5 мкг/мл полипептидов/полипептидных конструкций для CLDN6) или PBS с 2% FCS в качестве контролей с 4 кандидатами-лидерами: SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 105 (сверху вниз). В качестве вторичных связывающих средств используют антитела к huFcγ, конъюгированные с PE, в разведении 1:50 (Jacks. Imm. Res.

109-116-98). Области E1A и E2B особенно важны для связывания некоторых полипептидов/полипептидных конструкций по настоящему изобретению с CLDN6. По оси ординат (ось X) изображены числа 0, 20, 40, 60, 80 и 100. По оси абсцисс (ось Y) указаны значения  $10^1$ ,  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$  и  $10^5$ .

[332] На фигуре 2 показаны результаты экспериментов с общей популяцией Т-клеток человека, которые инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 10:1 и полипептидами/полипептидными конструкциями в указанных концентрациях. Через 48 часов измеряли жизнеспособность клеток с помощью анализа CellTiter-Glo и рассчитывали процент цитотоксичности. На графиках показаны репрезентативные данные для дублирующих образцов (было проведено > 2 независимых экспериментов). Данные анализировали с помощью GraphPad Prism. Аналогичным образом проводили эксперименты с полипептидной конструкцией на основе антитела из предшествующего уровня техники (A3E-20; раскрытого в WO 2009/087978). Конструкции для CLDN6 под SEQ ID NO: 21, 24, 217, 147, 119 и 90 являются более активными, чем полипептидная конструкция на основе A3E-20; полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6xCD3 в соответствии с настоящим изобретением обладают > 3000-кратной селективностью в отношении CLDN6 по сравнению с CLDN9. Фигура 2A=клетки PA-1; фигура 2B=CHO-CLDN6; фигура 2C=CHO-CLDN9.

[333] На фигуре 3 показана эквивалентная активность конструкций, селективно связывающих CLDN6, имеющих различные CD3-связывающие компоненты молекул CLDN6xI2C и CLDN6xI2E в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 21 и 24); CLDN6-зависимая цитотоксическая активность. Общую популяцию Т-клеток человека инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 10:1 и полипептидной конструкцией в указанных концентрациях. Через 48 часов измеряли жизнеспособность клеток с помощью анализа CellTiter-Glo и рассчитывали процент цитотоксичности. На графиках показаны репрезентативные данные для дублирующих образцов (было проведено > 2 независимых экспериментов). Данные анализировали с помощью GraphPad Prism. Молекула CLDN6xI2C и молекула CLDN6xI2E в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 21 и 24) обладают эквивалентной цитотоксической активностью *in vitro*; обе молекулы демонстрируют специфичность уничтожения клеток, экспрессирующих CLDN6 (фигура 3A и B).

[334] На фигуре 4 показаны результаты для PBMC человека, которые инкубировали с различными клетками-мишенями в соотношении 5:1 и полипептидами/полипептидными конструкциями в указанных концентрациях. Через 48 часов измеряли жизнеспособность клеток с помощью анализа на основе проточной цитометрии и рассчитывали процент цитотоксичности. На графиках показаны репрезентативные данные от трех доноров PBMC (было проведено > 2 независимых экспериментов). Данные анализировали с помощью GraphPad Prism. Черные линии - CLDN6xI2C (SEQ ID NO: 24); серые линии - CLDN6xI2E (SEQ ID NO: 21). Числа (#150, #156, #158) относятся к трем разным донорам PBMC (фигура 4A-4F). Используемые

линии клеток указаны над графиками (фиг. 4А: COV-362, фиг. 4В: LCLC-97TIM1, фиг. 4С: NCI-H322, фиг. 4D: NCI-H1435, фиг. 4Е: OV-90 и фиг. 4F: OVCAR-3).

[335] На фигуре 5 показаны результаты для различных диапазонов концентраций CLDN6-HLE-BiTE (I2C) (SEQ ID NO: 24), которые инкубировали с клетками CHO-CLDN6 и CHO-CLDN9. Связывание с CHO-CLDN6 и CHO на поверхности клеток оценивали с помощью проточной цитометрии. CHO-CLDN6 (слева): пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); CHO-CLDN9 (справа): пунктирная линия=изотипический контроль крысы (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN9 (Abcam, ab187116, клон YD4E9); вторичное антитело (канал BV421, BD Biosciences).

[336] На фигурах 6-8 показано, что полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6-HLE обладают цитотоксической активностью в отношении различных типов клеток-мишеней, которые демонстрируют низкий уровень экспрессии CLDN6 согласно ИНС. Фигура 6А: CHO-CLDN6: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигура 6В: OVCAR-3: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигура 6С: COV-362: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигура 6D: NCI-H322: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал BV421, BD Biosciences); фигуры 7А и 7В: PA-1: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигуры 7С и 7D: OVCAR-3: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигуры 7Е и 7F: OAW28: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигуры 7G и 7H: LCLC-97TIM1: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело (канал APC, Jackson ImmunoResearch); фигуры 7I и 7J: NCI-H1435: пунктирная линия=изотипический контроль мыши (BD Biosciences), сплошная линия=антитело к CLDN6 (Creative Biolabs, TAB-510LC, на основе клона AE3-20); вторичное антитело

(канал APC, Jackson ImmunoResearch).

[337] Фигура 9 - противоопухолевая эффективность в отношении развившихся ксенотрансплантатных опухолей из OVCAR-3.

[338] На фигуре 10 показано, что в поисковом токсикологическом исследовании наблюдались отличительные особенности привлечения, характерные для полипептидов/полипептидных конструкций, активирующих Т-клетки.

[339] На фигуре 11 продемонстрировано, что у отличных от человека приматов полипептидная конструкция CLDN6-HLE в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 24) имеет удлиненный период полувыведения.

\*\*\*\*\*

### **Пример 1. Получение средств, связывающих CLDN6**

#### **Создание гибридом**

[340] Пул лимфоцитов из селезенки и лимфатических узлов обогащают IgG+ В-клетками с последующим электрослиянием клеток с клетками миеломы мыши P3. Слитые клетки гибридомы культивируют в течение 2-5 дней в среде для отбора с гиалуроновой кислотой (HA), а затем высевают на 96-луночные планшеты для культивирования и культивируют в течение 2 недель с получением истощенной надосадочной жидкости (ESN).

#### **Скрининг и анализ последовательностей**

[341] При первичном скрининге с помощью технологии флуоресцентного анализа в микрообъеме (FMAT) идентифицируют 837 гибридом, связывающихся с CLDN6 человека на поверхности клеток. Второй поздний первичный скрининг с помощью проточной цитометрии также подтверждает 776 из этих гибридом, которые связываются с 293Т, транзientно экспрессирующими CLDN6 яванского макака. Для определения дополнительных характеристик 837 гибридом, связывающих CLDN6, ESN тестируют в отношении активности антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) для клеток PA-1 с получением краткого перечня из 288 гибридом с наилучшей активностью уничтожения. Большинство этих гибридом демонстрируют уничтожение посредством ADCC клеток OVCAR3, экспрессирующих CLDN6. У ESN этих гибридом определяют дополнительные характеристики перекрестно-реактивного связывания с Т-клетками 293, транзientно экспрессирующими CLDN3, CLDN4, CLDN8 или CLDN9 человека на клеточной поверхности.

[342] В общей сложности 20 гибридомных линий, идентифицированных на основании критериев уничтожения посредством ADCC в линиях клеток PA-1 и OVCAR3, не демонстрируют перекрестной реактивности в отношении CLDN3, CLDN4 и CLDN8. Эти гибридомы секвенируют с последующим созданием рекомбинантных mAb и его масштабированием. Эти антитела включали, среди прочего, три клон, которые демонстрировали надлежащие свойства последовательности и связывающие свойства и были отобраны для преобразования в scFv и полипептиды/полипептидные конструкции.

#### **Создание полипептидных конструкций на основе антител к CLDN6**

[343] Сборку полипептидов/полипептидных конструкций, нацеливающихся на CLDN6, осуществляют путем синтеза генов. Более подробно: ДНК VH тяжелой цепи антитела к CLDN6 и VL легкой цепи антитела к CLDN6 получают из гибридомных клонов. Аминокислоты в положении 44 в VH и положении 100 в VL (согласно нумерации по Kabat) изменяют на цистеин, что приводит к образованию дополнительной дисульфидной связи, стабилизирующей целевое связывающее средство. Линкер, например, линкер (G4S1)<sub>3</sub>, состоящий из трех повторов из четырех остатков глицина и одного остатка серина, может быть вставлен между VL и VH с получением одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv). Сигнальный пептид тяжелой цепи IgG человека, содержащий стартовый кодон, встроенный в консенсусную последовательность Козак, может быть добавлен к N-концу средств, связывающих CLDN6. Собранные целевые средства, связывающие CLDN6, преобразуют в формат рекомбинантного биспецифического одноцепочечного связывающего средства путем соединения с CD3ε-специфичным связывающим средством на основе scFv, которое является человеческим по последовательности и перекрестно реагирует с CD3ε человека и макака. В этих конструкциях scFv для CD3ε слит с компонентом, удлиняющим период полувыведения (HLE), в виде одноцепочечного Fc (scFc), который имеет C-концевой стоп-кодон, присоединенный внутри рамки считывания. Средства, связывающие CLDN6 человека, соединяли со средством, связывающим CD3ε, и scFc в векторе экспрессии для млекопитающих. Некоторые из полипептидов/полипептидных конструкций на основе антитела к CLDN6 человека с HLE имеют расположение доменов VL CLDN6 - (G4S1)<sub>3</sub> - VH CLDN6 - S1G4S1 - VHCD3 - пептидный линкер (G4S1)<sub>3</sub> - VLCD3 - пептидный линкер (G4) - Fc - (G4S1)<sub>6</sub> - Fc; другие имеют расположение доменов VH (CLDN6) - (G4S)<sub>3</sub> - VL (CLDN6) - пептидный линкер (SG4S) - VH (CD3) - (G4S)<sub>3</sub> - VL (CD3) - пептидный линкер (G4) - Fc - (G4S)<sub>6</sub> - Fc.

#### Иллюстративная оптимизация последовательности средства, связывающего CLDN6

[344] На основе рационального дизайна был реализован подход к оптимизации последовательности. Кроме того, для дальнейшего улучшения связывающих свойств и свойств белка у выбранного клона полипептидной конструкции применяли подход к перетасовке LC с использованием клонального репертуара HitPick из 899 CLDN6-связывающих клонов. Для этого репертуара была сконструирована библиотека варибельных областей легкой цепи V-каппа человека с использованием праймеров для PCR и лигирована с фагмидой pComb3H5BHis (WO 99/25818; расщепленная SacI-SpeI), содержащей VH выбранного клона полипептидной конструкции для CLDN6. Полученную комбинаторную библиотеку варибельных областей легкой цепи Ig затем вводили путем трансформации в E. coli TG1, высевали на агар, и отдельные клоны подвергали скринингу в отношении связывания с CLDN6 человека и CLDN9 человека в измерениях методом проточной цитометрии. Для этой цели периплазматические экстракты клеток из одиночных колоний, содержащих молекулы scFv, инкубировали на клетках CHO,

трансфицированных CLDN6, или клетках CHO, трансфицированных CLDN9, и связывание выявляли с помощью антитела мыши к FLAG и вторичного антитела козы к IgG мыши, конъюгированного с R-фикоэритрином, или антитела к Fc $\gamma$  мыши, конъюгированного с Alexa488. Образцы измеряли на FACSCanto II (BD Biosciences, Гейдельберг, Германия).

[345] В скрининговом подходе идентифицировали клоны, его использовали в комбинации с подходом к оптимизации методом рационального дизайна, описанным выше, что приводило к получению целевых связывающих полипептидов/полипептидных конструкций, приведенных, например, под SEQ ID NO: 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77 и 80.

#### Оценка аффинности биспецифических конструкций для CLDN6 in vitro

[346] Клеточная аффинность биспецифических конструкций для CLDN6 определяется нелинейным регрессионным анализом (специфичное связывание в одном сайте). Клетки CHO, экспрессирующие CLDN6 человека, инкубировали с уменьшающимися концентрациями биспецифических конструкций для CLDN6 (400 нМ, шаг 1:2, 11 шагов) в течение 16 ч. при 4°C. Связавшиеся биспецифические конструкции для CLDN6 выявляли с помощью Fab-фрагмента антитела козы к IgG человека AffiniPure, конъюгированного с Alexa Fluor 488 (H+L; Jackson ImmunoResearch).

[347] Фиксированные клетки окрашивали DRAQ5 - флуоресцентным красителем ДНК дальнего красного спектра, проникающим в живые клетки, и сигналы выявляли с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS). Соответствующие значения равновесной константы диссоциации (Kd) рассчитывали с помощью инструмента для оценки специфичного связывания в одном сайте в программном обеспечении GraphPad Prism (GraphPad).

#### Цитотоксическая активность

[348] Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) получают путем центрифугирования в градиенте плотности фиколла из обогащенных препаратов лимфоцитов (лейкоцитарных пленок) - побочного продукта из банков крови, в которых производят взятие крови для переливаний. Лейкоцитарные пленки поставлялись местным банком крови, и PBMC получали в день взятия крови. После центрифугирования в градиенте плотности фиколла и процедур тщательного промывания в PBS Дульбекко (Gibco) оставшиеся эритроциты удаляли из PBMC путем инкубации в буфере для лизиса эритроцитов (155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM KHCO<sub>3</sub>, 100 мкМ EDTA). Тромбоциты удаляли с надосадочной жидкостью после центрифугирования PBMC при 100 x g. Оставшиеся лимфоциты включали в себя главным образом В- и Т-лимфоциты, НК-клетки и моноциты. PBMC выдерживали в культуре при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в среде RPMI (Gibco) с 10% FCS (Gibco).

#### Истощение популяции CD14+ и CD56+ клеток

[349] Для истощения популяции CD14+ клеток применяли микрогранулы с антителами к CD14 человека (Miltenyi Biotec, MACS, № 130-050-201), а для истощения

популяции NK-клеток - микрогранулы с антителами к CD56 человека (MACS, № 130-050-401). PBMC подсчитывали и центрифугировали в течение 10 мин. при комнатной температуре и при 300 x g. Надосадочную жидкость сливали, а клеточный осадок ресуспендировали в буфере для выделения MACS [80 мкл/107 клеток; PBS (Invitrogen, № 20012-043), 0,5% (об./об.) FBS (Gibco, № 10270-106), 2 mM EDTA (Sigma-Aldrich, № E-6511)]. Микрогранулы с антителами к CD14 и микрогранулы с антителами к CD56 (20 мкл/107 клеток) добавляли и инкубировали в течение 15 мин. при 4-8°C. Клетки промывали в буфере для выделения MACS (1-2 мл/107 клеток). После центрифугирования (см. выше) надосадочную жидкость сливали, а клетки ресуспендировали в буфере для выделения MACS (500 мкл/108 клеток). Затем выделяли CD14/CD56-отрицательные клетки с помощью колонок LS (Miltenyi Biotec, № 130-042-401). PBMC без CD14+/CD56+ клеток культивировали в полной среде RPMI, т. е. RPMI1640 (Biochrom AG, № FG1215), дополненной 10% FBS (Biochrom AG, № S0115), 1x заменимыми аминокислотами (Biochrom AG, № K0293), 10 mM буфером HEPES (Biochrom AG, № L1613), 1 mM пируватом натрия (Biochrom AG, № L0473) и 100 ед./мл пенициллином/стрептомицином (Biochrom AG, № A2213), при 37°C в инкубаторе в течение необходимого времени.

#### Мечение клеток-мишеней

[350] Для анализа лизиса клеток в анализах методом проточной цитометрии применяли флуоресцентный краситель для мембран DiOC18 (DiO) (Molecular Probes, № V22886) для мечения клеток СНО, трансфицированных CLDN6 человека или CLDN6 макака, в качестве клеток-мишеней и установления различий между ними и эффекторными клетками. Вкратце, клетки собирали, однократно промывали с помощью PBS и доводили до 10<sup>6</sup> клеток/мл в PBS, содержащем 2% (об./об.) FBS и краситель для мембран DiO (5 мкл/10<sup>6</sup> клеток). После инкубации в течение 3 мин. при 37°C клетки дважды промывали в полной среде RPMI, и количество клеток доводили до 1,25×10<sup>5</sup> клеток/мл. Жизнеспособность клеток определяли с помощью счетчика клеток NC-250 (ChemoMetec).

#### Анализ на основе проточной цитометрии

[351] Данный анализ был разработан для количественной оценки лизиса клеток СНО, трансфицированных CLDN6 яванского макака или человека, в присутствии серийных разведений биспецифических конструкций для CLDN6. Смешивали равные объемы клеток-мишеней, меченных DiO, и эффекторных клеток (т. е. PBMC без CD14+ клеток), в результате чего получали соотношение клеток Е:Т, составляющее 10:1. В каждую лунку 96-луночного планшета переносили по 80 мкл этой суспензии. Добавляли 20 мкл серийных разведений биспецифических конструкций CLDN6xCD3 и биспецифическую конструкцию отрицательного контроля (биспецифическую конструкцию для CD3, распознающее нерелевантный антиген-мишень) или полную среду RPMI в качестве дополнительного отрицательного контроля. Цитотоксическая реакция, опосредованная биспецифическими антителами, продолжалась в течение 48 часов в инкубаторе с увлажнением при 7% CO<sub>2</sub>. Затем клетки переносили в новый 96-луночный

планшет, и утрату целостности мембран клеток-мишеней отслеживали путем добавления йодида пропидия (PI) в конечной концентрации 1 мкг/мл. Образцы измеряли с помощью проточной цитометрии на приборе iQue Plus и анализировали с помощью программного обеспечения ForeCyt (оба от Intellicyt). Клетки-мишени идентифицировали как DiO-положительные клетки. PI-отрицательные клетки-мишени классифицировали как живые клетки-мишени. Процентное значение цитотоксичности рассчитывали согласно следующей формуле:

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

n=число событий.

[352] С помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Сан-Диего) процентное значение цитотоксичности откладывали на графике в зависимости от соответствующих концентраций биспецифических конструкций. Кривые зависимости "доза-эффект" анализировали с помощью четырехпараметрических логистических регрессионных моделей для оценивания сигмоидальных кривых зависимости "доза-эффект" с постоянным углом наклона, и рассчитывали значения EC50.

#### Биспецифическое связывание и межвидовая перекрестная реактивность

[353] Для подтверждения связывания с CLDN6 и CD3 человека и с CLDN6 и CD3 яванского макака полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению тестировали с помощью проточной цитометрии с использованием:

клеток яичника китайского хомячка (CHO), трансфицированных CLDN6 человека, изоформой CLDN6 человека (I143V) и CLDN6 макака соответственно,

линии клеток человека PA-1, положительных по CLDN6 человека,

линии экспрессирующих CD3 клеток Т-клеточного лейкоза человека HPB-ALL (DSMZ) и

линии экспрессирующих CD3 Т-клеток яванского макака LnPx 4119.

[354] Для подтверждения отсутствия связывания с CLDN1, -3, -4, -8, -17 на CHO биспецифические конструкции по настоящему изобретению тестировали с помощью проточной цитометрии с использованием клеток CHO, трансфицированных CLDN1, -3, -4, -8 и -17 человека. Для проточной цитометрии 200000 клеток соответствующих линий клеток инкубировали в течение 60 мин. при 4°C с 50 мкл очищенной биспецифической конструкции в концентрации 5 мкг/мл. Клетки дважды промывали в PBS/2% FCS, а затем инкубировали с антителом мыши собственной разработки (2 мкг/мл), специфичным к CD3-связывающей части биспецифических конструкций, в течение 30 мин при 4°C. После промывания связавшиеся антитела мыши выявляли с помощью антитела козы к Fcy мыши, конъюгированного с PE (Jackson ImmunoResearch; 1:100), в течение 30 мин при 4°C. Образцы измеряли с помощью проточной цитометрии. Нетрансфицированные клетки CHO (DSMZ) использовали в качестве отрицательного контроля.

#### Получение клеток CHO, экспрессирующих мутантные CLDN6

[355] Для получения клеток CHO, экспрессирующих hu-CLDN6, hu-CLDN9, hu-CLDN4 (SEQ ID NO: 1, 8 и 7), в качестве контролей соответствующие кодирующие последовательности клонировали в плазмиду, обозначенную как pEF-DHFR (pEF-DHFR описана в Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Все процедуры клонирования проводили согласно стандартным протоколам (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)). В случае с каждой конструкцией соответствующей плазмидой трансфицировали клетки CHO с дефицитом DHFR для обеспечения эукариотической экспрессии, как описано в Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Экспрессию вышеуказанных полипептидов/полипептидных конструкций в клетках CHO подтверждали в ходе FACS-анализа с использованием антител к CLDN4, CLDN6 (моноклонального антитела мыши к CLDN6 человека MAB3656 от R&D) и CLDN9 (моноклонального антитела крысы к CLDN9 человека ABIN1720917) соответственно в концентрации 5 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля клетки инкубировали с антителом изотипического контроля (BD 553454/MAB0041 R&D/MAB0061 R&D) вместо первого антитела. Связавшееся моноклональное антитело выявляли с помощью специфичных к Fc-гамма вторичных антител к IgG мыши/крысы/человека, конъюгированных с PE (Jackson ImmunoResearch, 115-116-071/112-116-071/109-116-098). Образцы измеряли с помощью проточной цитометрии.

### **Пример 2. Картирование эпитопов для конструкций на основе антител к CLDN6**

[356] Для картирования эпитопов E1 (внеклеточную петлю 1; ECL1) CLDN6 подразделяют на три субдомена (E1A, E1B и E1C), а E2 (внеклеточную петлю 2; ECL2) подразделяют на два субдомена (E2A и E2B). Аминокислотную последовательность соответствующей области эпитопа (петли/домена или субдомена) CLDN6 человека (E1, E1A, E1B, E1C, E2, E2A и E2B) заменяют последовательностью ее аналога из CLDN4 человека. Экспрессию всех химерных конструкций в клетках CHO подтверждают с помощью FACS-анализа. Клетки CHO, трансфицированные конструкциями, описанными в примере 1, окрашивают очищенной полипептидной конструкцией CLDN6xCD3 в концентрации 20 мкг/мл. Связавшиеся конструкции выявляют с помощью специфичного к Fc-гамма антитела к IgG человека, конъюгированного с PE (Jackson ImmunoResearch; 1:100). Антитела разбавляют в PBS/2% FCS. В качестве отрицательного контроля клетки инкубируют с PBS/2% FCS, а затем со специфичным к Fc-гамма антителом к IgG человека, конъюгированным с PE. Образцы измеряют с помощью проточной цитометрии. Результаты анализа картирования эпитопов показаны на фигуре 1. В случае наблюдения утраты сигнала FACS для клеток, экспрессирующих определенную химерную или мутантную форму CLDN6, предполагают, что соответствующая полипептидная конструкция CLDN6xCD3 связывается с эпитопом (петлей/доменом/субдоменом) или с конкретной аминокислотой, которая была подвергнута замене в этой химерной или мутантной полипептидной конструкции CLDN6. Другими словами, эта область эпитопа

или аминокислота является необходимой для связывания полипептидной конструкции CLDN6xCD3, которую анализировали. В дополнение к контрольным антителам, которые использовали для демонстрации надлежащей экспрессии соответствующей мишени, полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6xCD3 специально тестировали в анализе картирования эпитопов. Как показано на фигуре 1, полипептидам/полипептидным конструкциям CLDN6xCD3 в соответствии с настоящим изобретением (например, SEQ ID NO: 21, 35, 49, 77, 203 и т. д.) требуются области E1A и/или E2B для их селективного связывания с CLDN6. Следовательно и аналогичным образом, замена этих субдоменов последовательностью их аналогов из CLDN4 приводит к утрате сигнала FACS.

**Пример 3. Определение аффинности к CD3 и FcRn человека и яванского макака с использованием Biacore**

[357] Эксперименты с анализом на Biacore проводили с использованием рекомбинантных белков CD3-ECD (ECD=внеклеточный домен) человека/макака, слитых с куриным альбумином, для определения связывания мишени конструкциями по настоящему изобретению.

**Пример 4. Сравнение полипептидов/полипептидных конструкций CLDN6xCD3-HLE с различными CD3-специфичными паратопами и полипептидной конструкции на основе антитела AE3-20**

[358] Проводили сравнение цитотоксической активности и специфичности в отношении CLDN6 у CLDN6xCD3 (варианта I2C), CLDN6xCD3 (варианта I2E), приведенных под SEQ ID NO: 21, 24, и других полипептидов/полипептидных конструкций CLDN6xCD3 (варианта I2C) в соответствии с настоящим изобретением, а также полипептидной конструкции на основе моноклонального антитела AE3-20 (раскрытого в WO 2009/087978; приведенной под SEQ ID NO: 441).

[359] Показаны дополнительные сравнения цитотоксичности CLDN6xI2C и CLDN6xI2E (приведенных под SEQ ID NO: 21 и 24) в линиях клеток рака яичника и линиях клеток немелкоклеточного рака легкого. Для анализа связывания полипептидной конструкции AE3-20 с помощью проточной цитометрии использовали клетки CHO, трансфицированные CLDN6 человека, hu-CLDN4 или CLDN9 человека. Для проточной цитометрии соответствующие клетки CHO инкубировали с полипептидной конструкцией AE3-20 (5 мкг/мл) или со следующими моноклональными антителами в качестве положительного контроля экспрессии на клеточной поверхности: антителом к CLDN6 (R&D Systems, MAB3656), антителом к CLDN4 (R&D Systems, MAB4219) и антителом к CLDN9 (OriGene, AM26751PU-N). Связывание полипептидной конструкции AE-320 или антител положительного контроля выявляли с помощью антитела мыши к Fc IgG человека, конъюгированного с R-фикоэритрином (PE), специфичного к Fc-гамма мыши антитела козы, конъюгированного с PE (Jackson ImmunoResearch 115-116-071), или специфичного к Fc-гамма крысы антитела козы, конъюгированного с PE (Jackson ImmunoResearch 112-116-071). В качестве отрицательного контроля использовали соответствующие антитела изотипического контроля.

[360] Полипептиды, нацеливающиеся на кластеры эпитопов CLDN6 E1A/E2B или E1A/(E2B), демонстрируют неожиданно более высокую активность по сравнению с молекулами ViTE, нацеливающимися на E1A/E2A+B или E2A/(E2B) (эпитоп для AE-320). Также можно наблюдать более высокую активность полипептидов, нацеливающих на кластеры эпитопов CLDN6 E1A/E2B или E1A/(E2B), по сравнению с молекулами ViTE, нацеливающимися на E2A/(E2B) (эпитоп для AE-3-20), хотя кандидаты находятся в аналогичном диапазоне аффинности. Неожиданно было отмечено, что следует избегать кластера эпитопов E2A, чтобы добиться достаточной активности с сохранением при этом селективности по сравнению с CLDN9. Исследуемые в данном документе полипептиды, в частности те, которые приведены под SEQ ID NO: 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77 и 80 и более конкретно под SEQ ID NO: 21 и 24, также обладают благоприятными свойствами белков, в частности стабильностью с точки зрения благоприятного % превращения мономеров после хранения в растворе при 1 мг/мл и при повторных циклах замораживания/размораживания, минимальной мутностью при более высокой концентрации белка в растворе в течение ночи и термостабильностью при сохранении благоприятной активности в отношении линий CLDN6+ клеток и очень хорошей аффинности.

#### Активность и специфичность конструкций CLDN6xCD3

[361] Общую популяцию Т-клеток человека (AllCells) инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 10:1 и полипептидами/полипептидными конструкциями в концентрациях, указанных в анализе Т-клеточно-зависимой клеточной цитотоксичности (TDCC). Через 48 часов измеряли жизнеспособность клеток с помощью анализа CellTiter-Glo® (Promega) и рассчитывали процент цитотоксичности. На графиках на фигуре 2 показаны репрезентативные данные для дублирующих образцов (было проведено > 2 независимых экспериментов). Данные анализировали с помощью GraphPad Prism. Аналогичным образом проводили эксперименты с полипептидной конструкцией на основе антитела из предшествующего уровня техники (AE3-20; Chugai), раскрытого в WO 2009/087978. Полипептиды/полипептидные конструкции для CLDN6 под SEQ ID NO: 21 и 24 являются более активными, чем полипептидная конструкция на основе AE3-20; полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6xCD3 обладают > 3000-кратной селективностью в отношении CLDN6 по сравнению с CLDN9.

#### Полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6-HLE - сравнение с конструкциями на основе AE3-20

[362] Анализ TDCC. Линию клеток рака яичника PA-1, экспрессирующих CLDN6, и клетки CHO, трансфицированные для стабильной экспрессии CLDN6 или CLDN9, использовали в качестве клеток-мишеней для оценки цитотоксичности in vitro конструкций CLDN6 по настоящему изобретению. Клетки высевали в среду, содержащую 10% фетальную телячью сыворотку, в 384-луночные микропланшеты (PerkinElmer), и общую популяцию Т-клеток человека от двух доноров (AllCells) добавляли в соотношении 10:1 к клеткам-мишеням. Конструкции CLDN6 по настоящему изобретению

добавляли в 22-точечном диапазоне доз с 60 нМ в качестве максимальной концентрации и 5-кратными разведениями. После 48-часовой инкубации при 37°C во влажной камере с 5% CO<sub>2</sub> жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа CellTiter-Glo® (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Люминесцентный сигнал измеряли с помощью PerkinElmer EnVision. Данные анализировали в GraphPad Prism с использованием нелинейной регрессии с переменным угловым коэффициентом (четыре параметра). На графиках показаны средние значения и стандартное отклонение для кривых зависимости "доза-эффект" для дублирующих образцов.

**Активность полипептидов/полипептидных конструкций, селективно связывающих CLDN6, имеющих различные CD3-связывающие компоненты**

[363] Общую популяцию Т-клеток человека инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 10:1 и полипептидной конструкцией в указанных концентрациях. Через 48 часов измеряли жизнеспособность клеток с помощью анализа CellTiter-Glo® и рассчитывали процент цитотоксичности. На графиках на фигуре 3 показаны репрезентативные данные для дублирующих образцов (было проведено > 2 независимых экспериментов). Данные анализировали с помощью GraphPad Prism. Использовали молекулу CLDN6xI2C и молекулу CLDN6xI2E в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 21 и 24); CLDN6-зависимую цитотоксическую активность (фигура 3).

[364] Молекула CLDN6xI2C и молекула CLDN6xI2E в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 21 и 24) обладают эквивалентной цитотоксической активностью *in vitro*, и обе молекулы демонстрируют специфичность уничтожения клеток, экспрессирующих CLDN6. В другой серии экспериментов PBMC человека инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 5:1 и полипептидами/полипептидными конструкциями в указанных концентрациях. Через 48 часов измеряли жизнеспособность клеток с помощью анализа на основе проточной цитометрии и рассчитывали процент цитотоксичности. На графиках показаны репрезентативные данные от трех доноров PBMC (было проведено > 2 независимых экспериментов).

[365] Данные анализировали с помощью GraphPad Prism. Черные линии - CLDN6xI2C (SEQ ID NO: 24); серые линии - CLDN6xI2E (SEQ ID NO: 21). Числа (#150, #156, #158) относятся к трем разным донорам PBMC (фигура 4A-4F). Используемые линии клеток указаны над графиками (фиг. 4A: COV-362, фиг. 4B: LCLC-97TIM1, фиг. 4C: NCI-H322, фиг. 4D: NCI-H1435, фиг. 4E: OV-90 и фиг. 4F: OVCAR-3).

**Пример 5. Полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6-HLE являются селективными в отношении CLDN6 по сравнению с CLDN9**

[366] Диапазон концентраций CLDN6-HLE-BiTE (I2C) (SEQ ID NO: 24) инкубировали с клетками CHO-CLDN6 и CHO-CLDN9 (фигуры 5A и B). Связывание с CHO-CLDN6 и CHO-CLDN9 на поверхности клеток оценивали с помощью проточной цитометрии (фигура 5). Связывание на поверхности клеток оценивали с помощью проточной цитометрии, используя вторичное антитело, конъюгированное с APC. На фигуре 5C показано, что полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему

изобретению селективно и специфично связываются с CLDN6, но не с CLDN9, экспрессируемым клетками CHO. Данные анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo (FlowJo, LLC). Выравнивание CLDN6 и CLDN9 проводили с использованием программного обеспечения Geneious.

**Пример 6. Полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6-HLE обладают цитотоксической активностью в отношении клеток, которые демонстрируют низкий уровень экспрессии CLDN6 согласно ИНС**

[367] Различные линии раковых клеток и клетки CHO, экспрессирующие CLDN6 и CLDN9, подвергали анализам TDCC (фигура 6). Значения EC50 для участков связывания антитела (ABC) показаны в таблице ниже. Ясно, что полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению распознают и уничтожают клетки, экспрессирующие более низкие и более высокие количества участков CLDN6/клетка (см. таблицу 2).

**Таблица 2. EC<sub>50</sub> в пМ в качестве показателя TDCC при анализе цитотоксичности в различных линиях клеток**

EC <sub>50</sub> в пМ в качестве показателя TDCC							
Линия клеток (участки CLDN6/клетка)	PA-1 (400000)	OVCAR-3 (200000)	OAW2 (65000)	LCLC97T M1 (100000)	NCI-H1435 (55000)	CHO-CLDN6 (900000)	CHO-CLDN9 (400000)
EC <sub>50</sub>	1,8 +0,7	10,4 +4,1	24,2 +14,7	3,6 ±1,0	1,9 ±0,3	9,1 ±10,4	>30,000

\*ABC=участки связывания антитела. Экспрессию CLDN6 на клеточной поверхности оценивали с помощью проточной цитометрии с использованием QIFIKit® (Agilent). Цитотоксическую активность оценивали в анализах TDCC. Т-клетки человека инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 10:1 и различными полипептидами в соответствии с настоящим изобретением (см. фигуру 7E) под SEQ ID NO: 21, 35, 49, 77, 203 в указанных концентрациях. Через 48 часов жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа CellTiter-Glo® (Promega). Данные анализировали в GraphPad Prism. Цитотоксичность *in vitro* определяли для выбора полипептидов/полипептидных конструкций для последующих исследований *in vivo*. Как показано ниже в таблице, полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6-HLE (SEQ ID NO: 21 и 24) обладают сильной цитотоксической активностью (фигуры 6 и 7).

**Пример 7. Полипептиды/полипептидные конструкции CLDN6-HLE индуцируют активацию Т-клеток**

[368] Общую популяцию Т-клеток человека инкубировали с клетками-мишенями в соотношении 10:1 и иллюстративными полипептидами/полипептидными конструкциями в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 21) в указанных концентрациях.

Через 48 часов активацию Т-клеток (повышение уровня экспрессии CD25, CD69 и PD-1) оценивали с помощью проточной цитометрии. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа CellTiter-Glo®. Эти данные, показывающие экспрессию этих биомаркеров, ясно демонстрируют, что полипептиды/полипептидные конструкции индуцируют активность Т-клеток (фигуры 8А-Е).

**Пример 8. Противоопухолевая эффективность в отношении развившихся ксенотрансплантатных опухолей из OVCAR-3**

[369] Самкам мышей NSG (10 на группу) инокулировали подкожно  $5 \times 10^6$  клеток/мышь. Используемые Т-клетки представляли собой активированную общую популяцию Т-клеток человека,  $2 \times 10^7$  клеток на мышь. После того, как опухоли дали возможность сформироваться до размера 200 мм<sup>3</sup>, а затем IP инъецировали Т-клетки человека, мышей обрабатывали только средой-носителем или CLDN6xCD3-HLE (SEQ ID NO: 21) один раз в неделю (фигуры 9А-С). На фигурах 9А-С показаны результаты измерения объема опухоли с течением времени (дни по оси X), измерения массы тела с течением времени, а также фармакокинетические данные (концентрация в сыворотке крови с течением времени) при различных концентрациях.

**Пример 9. CLDN6xCD3-HLE переносился при дозах < 100 мг/кг**

[370] Проводили исследование с целью оценки переносимости CLDN6xCD3-HLE в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 21) в поисковом исследовании РК/токсичности у отличных от человека приматов (NHP). Для этой цели в группах применяли гибкий режим введения доз с разнесением во времени; 15 мг/кг, 45 мг/кг, 100 мг/кг (на 1 животное). Результаты показали, что признаки Т-клеточно-зависимой активации отмечались при всех дозах. Полипептидная конструкция по настоящему изобретению переносилась в клинических условиях в дозе до 100 мкг/кг. Результаты показаны на фигуре 10. Связанные с лечением проявления, обнаруживаемые в ходе микроскопического исследования (от минимальных до легких), наблюдались при дозах  $\geq 45$  мкг/кг в печени (желчные протоки) и коже (место IV введения, заднепроходное отверстие, молочная железа, спина и задняя конечность) при дозах  $\geq 45$  мкг/кг (во всех участках у всех животных проявления не обнаруживались) и в эпителии слизистой оболочки пищевода и интерстиции легкого при  $\geq 100$  мкг/кг. Это исследование показывает, что CLDN6 является безопасной мишенью для полипептидной конструкции.

**Пример 10. Отличительные особенности привлечения, характерные для полипептидов/полипептидных конструкций, активирующих Т-клетки, наблюдались в поисковом токсикологическом исследовании**

[371] Зависимое от дозы CLDN6 снижение абсолютного количества CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов наблюдалось через 4 часа после введения дозы в дни 1 и 8. Снижение, наблюдаемое в день 8, как правило, не было таким же по величине, как в день 1. Транзиторное перераспределение лимфоцитов после введения с транзиторным снижением общего количеством Т-клеток наблюдалось во всех группах. На фигуре 10 показано, что полипептиды/полипептидные конструкции, активирующие Т-клетки, индуцируют

повышенную активность, т. е. экспрессию CD69, которая наблюдается в группах со средней и высокой дозой. Активацию Т-клеток оценивали с помощью проточной цитометрии, как описано выше. Кроме того, анализировали абсолютное количество CD3+ Т-лимфоцитов и количественную процентную долю CD3+ Т-лимфоцитов, и также можно показать, что транзитное высвобождение цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-5 и IL-6) согласуется с активностью полипептидов/полипептидных конструкций, активирующих Т-клетки. Кроме того, у отличных от человека приматов полипептидная конструкция CLDN6-HLE в соответствии с настоящим изобретением (SEQ ID NO: 24) имеет удлинённый период полувыведения. Уровни воздействия полипептидов/полипептидных конструкций, активирующих Т-клетки, в сыворотке крови отличных от человека приматов оценивали в образцах из токсикологического исследования. Конструкция демонстрировала дозозависимое воздействие и удлинённый период полувыведения (8,39 дня) (фигура 11).

#### **Пример 11. Исследования цитотоксичности in vitro и in vivo**

[372] С помощью способа, описанного в примере 6, различные полипептиды/полипептидные конструкции с HLE по настоящему изобретению анализировали в отношении цитотоксичности в различных линиях клеток. Как показано в таблице 3, полипептиды/полипептидные конструкции по настоящему изобретению являются цитотоксическими в различных линиях клеток.

**Таблица 3. EC<sub>50</sub> в пМ в качестве показателя TDCC в анализах цитотоксичности различных полипептидов по настоящему изобретению в различных линиях клеток**

Полипептидная конструкция	EC <sub>50</sub> в качестве показателя TDCC (пМ)				
	PA-1	OVCAR-3	OAW28	LCLC97TM1	NCI-H1435
S3N (SEQ ID NO: 77)	3,1+1,2	25,7+11,4	35,2+14,2	NT	NT
L4B (SEQ ID NO: 49)	3,4+1,2	19,4	44,6+19,0	10,7 ± 6,3	11,6 ± 4,1
X3S (SEQ ID NO: 35)	2,8+1,3	19,1+6,6	30,1+10,8	5,6 ± 2,5	5,9 ± 2,4
B6L (SEQ ID NO: 21)	1,8+0,7	10,4+4,1	24,2+14,7	3,6 ± 1,8	1,9 ± 0,5
A3S (SEQ ID NO: 203)	4,7+1,6	28,1+12,9	65,3+37,0	NT	NT

#### **Пример 12. Противоопухолевую активность AMG 794 оценивали в подкожной модели NSCLC на поздней стадии у самок мышей без ожирения с диабетом/тяжелым комбинированным иммунодефицитом (NOD/SCID)**

Обработка мышей, несущих опухоль из NCI-H1435-пик-1-1, с помощью CLDN6xCD3-HLE (SEQ ID NO: 21) приводила к статистически значимому TGI при дозах 0,5, 0,15 и 0,05 мг/кг с р-значениями < 0,001 при сравнении роста опухоли с таковым у мышей, обработанных средой-носителем, из группы 2 между днями 17 и 27 с использованием модели со смешанными эффектами, а затем апостериорного критерия Даннетта. Наблюдался повторный рост опухоли после дня 22 до окончания измерения

роста опухоли в день 27. В эксплантированных опухолях было выявлено увеличение популяции клеток, отрицательных по мишени, по сравнению с началом исследования и низкое количество лимфоцитов человека, что может объяснить повторный рост опухолей после дня 22. TGI, достигнутое в день 22 при дозах 0,5, 0,15 и 0,05 мг/кг CLDN6хCD3-HLE, составляло 91%, 67% или 82% соответственно.

SEQ ID NO:	УНИКАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР/ ОПИСАНИЕ	ПРИРОДНАЯ/ ИСКУССТВЕННАЯ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ/АА
1	CLDN-6 ЧЕЛОВЕКА UNIPROT P56747	ПРИРОДНАЯ	MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALP MWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCV VQSTGQMCKVYDSLLALPQDLQAARAL CVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKD SKARLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHA IIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAAS GLLLGGGLLCCTCPSGGSQGPHSHYMAR YSTSAPAIRGPSEYPTKNYV
2	CLDN -18.1 ЧЕЛОВЕКА UNIPROT P56856-1	ПРИРОДНАЯ	MSTTTCQVVAFLLSILGLAGCIAATGMDM WSTQDLYDNPVTSVFQYEGLRSCVRQS SGFTECRPYFTILGLPAMLQAVRALMIVGI VLGAIGLLVSIFALKCIRIGSMEDSAKANM TLTSGIMFIVSGLCAIAGVSVFANMLVTNF WMSTANMYTGMGGMVQTVQTRYTFGA ALFVGWVAGGLTLIGGVMMCIACRGLAP EETNYKAVSYHASGHSVAYKPGGFKA GFGSNTKNKKIYDGGARTEDEVQSYPSK HDYV
3	CLDN -18.2 ЧЕЛОВЕКА UNIPROT P56856-2	ПРИРОДНАЯ	MAVTACQGLGFVVSILIGIAGIIAATCMDQ WSTQDLYNNPVTAVFNYQGLWRSCVRES SGFTECRGYFTLLGLPAMLQAVRALMIVG IVLGAIGLLVSIFALKCIRIGSMEDSAKAN MTLTSGIMFIVSGLCAIAGVSVFANMLVT NFWMSTANMYTGMGGMVQTVQTRYTF GAALFVGWVAGGLTLIGGVMMCIACRGL APEETNYKAVSYHASGHSVAYKPGGFKA

			STGFGSNTKNKKIYDGGARTEDEVQSYPS KHDYV
4	CLDN1 UNIPROT O95832-1	ПРИРОДНАЯ	MANAGLQLLGFILAF LGWIGAI VSTALPQ WRIYSYAGDNIVTAQAMY EGLWMSCVS QSTGQIQCKVFDSL NLSSTLQATRALMV VGILLGVIAIFVATVGMKCMKCLEDDEVQ KMRMAVIGGAIFLLAGLAILVATAWYGN RIVQEFYDPMTPVNARYEFGQALFTGWA AASLCLLGGALLCCSCPRKTTSYPTPRYP KPAPSSGKD YV
5	CLDN2 UNIPROT P57739	ПРИРОДНАЯ	MASLGLQLVGYILG LLG LLGTLVAMLLPS WKTSSYVGASIVTAVGFSKGLWMECATH STGITQCDIYSTLLGLPADIQAAQAMMVT SSAISSLACIISVVGMRCTVFCQESRAKDR VAVAGGVFFILG LLG FIPVAWNLHGILR DFYSPLVPDSMKFEIGEALYLGIISSFLSLI AGIILCFSCSSQRNRSNYDAYQAQPLAT RSSPRPGQPPKVKSEFN SYSLTGYV
6	CLDN3 UNIPROT O15551	ПРИРОДНАЯ	MSMGLEITGTALAVLGWLG TIVCCALPM WRVSAFIGSNIITSQNIWEGLWMNCVVQS TGQM QCKVYDSLLALPQDLQAARALIVV AILLA AFGLLVALVGAQCTNCVQDDTAK AKITIVAGVLFLLAALLTLVPVSW SANTII RDFYNP VVPEAQKREMGAGLYVGWAAA ALQLLGGALLCCSCPPREKKYTATKVVYS APRSTGPGASLGTGYDRKD YV
7	CLDN4 UNIPROT O14493	ПРИРОДНАЯ	MASMGLQVMGIALAVLGWLA VMLCCAL PMWRVTAFIGSNIVTSQTIWEGLWMNCV VQSTGQM QCKVYDSLLALPQDLQAARAL VIISIIVAALGVLLSVVGGKCTNCLEDESA KAKTMIVAGVVFLLAGLMVIVPVS WTAH NIIQDFYNPLVASGQKREMGASLYVGWA ASGLLLLGGLLCCNCPPRTDKPYS AKYS AARSAAASNYV
8	CLDN9	ПРИРОДНАЯ	MASTGLELLGMTLAVLGWLG TIVSCALP

	UNIPROT O95484		LWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCV VQSTGQMCKVYDSLALPQDLQAARAL CVIALLLALLGLLVAITGAQCTTCVEDEG AKARIVLTAGVILLLAGILVLIPVCWTAHA IIQDFYNPLVAEALKRELGASLYLGWAAA ALLMLGGGLLCCTCPPPQVERPRGPRLGY SIPSRSGASGLDKRDYV
9	E1A E1A CLDN-6 ЧЕЛОВЕКА	ИСКУССТВЕН НАЯ	MWKVTAFIGNS
10	E2B CLDN-6 ЧЕЛОВЕКА	ИСКУССТВЕН НАЯ	LVAEAQKREL
11	B6L/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYMHVWRQAPGQCLEWMGWNPNS GETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
12	B6L/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIK
13	B6L/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
14	B6L/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGETNYAQKFQG
15	B6L/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
16	B6L/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVSSSYLA
17	B6L/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
18	B6L/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QYGGSSPLT
19	B6L /SCFV I2E	ИСКУССТВЕН	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS

		НАЯ	SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
20	В6L/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLSGGKAALTLGVPEDAE YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
21	В6L/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS

			<p>LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR  QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADA  VKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDT  AVYYCARAGNFGSSYISYWAYWGQGL  VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP  SLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW  VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG  SLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC  PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL  NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF  YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD  GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH  EALHNHYTQKSLSLSPGK6GGGGSGGGGS  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP  CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE  VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW  LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG  FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
22	B6L/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYFTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY  MELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVT  RDYYYYGMDVWGQGTITVTVSS</p>

23	B6L/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY  MELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVT  RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA  VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
24	B6L/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY  MELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVT  RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA  VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE</p>

			AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	X3S/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
26	X3S/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYDASPITFGCGTRLEIK
27	X3S/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYVH
28	X3S/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
29	X3S/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVEAPATRDY YYYGMDV
30	X3S/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA

31	X3S/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
32	X3S/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYDASPIT
33	X3S/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
34	X3S/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLSGGKAALTLGTVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
35	X3S/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY

			<p>       YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG        SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR        ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA        SSRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPED        FAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGG        GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF        TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY        NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL        QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY        WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGG        GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA        VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL        APGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQPEDE        AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG        GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD        TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW        YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV        LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE        KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ        VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY        KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG        NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG        GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG        GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK        DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN        WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV        SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP        IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN        QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN        YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ        GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK     </p>
36	X3S/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>       QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT        FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS        GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL        SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY     </p>

			<p>           YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA            SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED            FAVYYCQYDASPITFGCGTRLEIK         </p>
37	<p>           X3S/БИСПЕЦИ            ФИЧЕСКАЯ            МОЛЕКУЛА            I2C         </p>	<p>           ИСКУССТВЕН            НАЯ         </p>	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY            YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA            SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED            FAVYYCQYDASPITFGCGTRLEIKSGGG            GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF            TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK            YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY            LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS            YWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST            GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK            FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE            DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL         </p>
38	<p>           X3S/HLE-BITE            I2C         </p>	<p>           ИСКУССТВЕН            НАЯ         </p>	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY            YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA            SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED            FAVYYCQYDASPITFGCGTRLEIKSGGG            GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF            TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK            YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY         </p>

			LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGSDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	L4B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTITVTVSS
40	L4B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYDASPITFGCGTRLEIK
41	L4B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYVH
42	L4B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН	WINPNSGATNYAQKFQG

		НАЯ	
43	L4B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DRLIVEAPATRDYYYYGMDV
44	L4B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
45	L4B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
46	L4B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYDASPIT
47	L4B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDRDLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
48	L4B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDRDLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLSGGKAALTLQSGVQPEDEAE

			YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
49	L4B/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY            YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS            GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA            SQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS            RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA            VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS            EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF            NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN            YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM           &gt;NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA            YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS            QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT            SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP            GTPARFSGSLSGGKAALTLGQVPEDEAE            YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGD            KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL            MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV            DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT            VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI            SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL            TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT            PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF            SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG            SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD            KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL            MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV            DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT            VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI            SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL            TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT            PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF         </p>

			SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	L4B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
51	L4B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
52	L4B/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

			<p>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA  VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA  VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
53	I2P/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSS</p>
54	I2P/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVR  STYLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGI</p>

			PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYDASPITFGCGTRLEIKS
55	I2P/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYVH
56	I2P/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
57	I2P/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
58	I2P/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
59	I2P/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
60	I2P/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYDASPIT
61	I2P/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKS
62	I2P/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY

			<p>NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
63	I2P/HLE-BITE I2E	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF  AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF  TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY  NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK</p>

			DTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	I2P/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
65	I2P/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
66	I2P/HLE-BITE	ИСКУССТВЕН	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT

	I2C	HAЯ	<p>FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDF  AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
67	S3N/VH	ИСКYCCTBEH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT

		НАЯ	FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSS
68	S3N/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYQTSPITFGCGRLEIK
69	S3N/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYVH
70	S3N/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
71	S3N/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVEAPATRDY YYYGMDV
72	S3N/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
73	S3N/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
74	S3N/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYQTSPIT
75	S3N/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF AVYYCQQYQTSPITFGCGRLEIK
76	S3N/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG

			<p>SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDF  AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
77	S3N/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDF  AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG  DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK</p>

			<p>TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG  GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
78	S3N/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDF  AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIK</p>
79	S3N/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDF  AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY</p>

			<p>WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
80	S3N/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF  AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV</p>

			SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	H7I/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTITVTVSS
82	H7I/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQ QYDASPITFGCGTRLEIK
83	H7I/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYVH
84	H7I/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
85	H7I/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DRLIVEAPATRDYYYYGMDV
86	H7I/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
87	H7I/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
88	H7I/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QYDASPIT
89	H7I/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFA

			VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
90	Н7I/БИСПЕЦИФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕННАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY  YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA  SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS  RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA  VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN  YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM  NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA  YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS  QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT  SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP  GTPARFSGSLSGGKAALTLGVQPEDEAE  YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
91	Н7I/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕННАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY  YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA  SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS  RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA  VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN  YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM  NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA  YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS  QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT  SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP</p>

			<p>GTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAE  YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGD  KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG  SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD  KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
92	H7I/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY  YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA  SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS  RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA  VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK</p>
93	H7I/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY  YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA  SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS</p>

			<p>RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA  VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA  VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
94	H7I/HLE-BITE I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDRDLIVEAPATRDYY  YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA  SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLISGASS  RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA  VYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGGS  EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF  NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA  VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY</p>

			KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	J2I/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSS
96	J2I/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQ QYQTSPITFGCGTRLEIK
97	J2I/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYVH
98	J2I/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
99	J2I/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DRLIVEAPATRDYYYYGMDV
100	J2I/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
101	J2I/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
102	J2I/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYQTSPIT
103	J2I/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS

			GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRDLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA VYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIK
104	J2I/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRDLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA VYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
105	J2I/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRDLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA VYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

			<p>NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN  YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM  NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA  YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS  QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT  SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP  GTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAE  YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGD  KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG  SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD  KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
106	J2I/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDLIVEAPATRDYY  YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA  SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS  RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA  VYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIK</p>
107	J2I/БИСПЕЦИФ	ИСКУССТВЕН	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT</p>

	ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	НАЯ	FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA VYYCQQYQTSPITFGCGRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGS SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
108	J2I/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFA VYYCQQYQTSPITFGCGRLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGS SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG

			GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	A4K/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
110	A4K/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQ QYDASPITFGCGTRLEIK
111	A4K/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYVH
112	A4K/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
113	A4K/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVEAPATRDY YYYGMDV
114	A4K/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA

115	A4K/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
116	A4K/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYDASPIT
117	A4K/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
118	A4K/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT FNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
119	A4K/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY

			<p>           YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS            SRATGIPDRFSGSGGTDFILTISRLEPEDF            AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG            SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT            FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN            NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ            MNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW            AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG            SQTAVTQEPSTVSPGGTVTITCGSSTGAV            TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA            PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA            EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG            DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT            LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY            VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL            TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK            TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV            SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK            TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN            VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG            GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG            SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD            TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW            YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV            LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE            KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ            VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY            KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG            NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK         </p>
120	A4K/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY         </p>

			<p>             YYYGMDVWVGQTTVTVSSGGGGSGGGG              SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR              ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS              SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF              AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK           </p>
121	<p>             А4К/БИСПЕЦИ              ФИЧЕСКАЯ              МОЛЕКУЛА              I2C           </p>	<p>             ИСКУССТВЕН              НАЯ           </p>	<p>             QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT              FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS              GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL              SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY              YYYGMDVWVGQTTVTVSSGGGGSGGGG              SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR              ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS              SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF              AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG              SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT              FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY              NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL              QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY              WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG              GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG              AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK              LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVPED              EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL           </p>
122	<p>             А4К/HLE-BITE              I2C           </p>	<p>             ИСКУССТВЕН              НАЯ           </p>	<p>             QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT              FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS              GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL              SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY              YYYGMDVWVGQTTVTVSSGGGGSGGGG              SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR              ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS              SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF              AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG              SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT              FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY              NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL           </p>

			<p>QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
123	E5B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSS</p>
124	E5B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR  STYLAWYQQTPGQAPRLISGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQ  QYQTSPITFGCGTRLEIK</p>
125	E5B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>GYVH</p>
126	E5B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН	<p>WINPNSGATNYAQKFQG</p>

		НАЯ	
127	E5B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
128	E5B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
129	E5B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
130	E5B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYQTSPIT
131	E5B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGGTDFILTISRLEPEDF AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIK
132	E5B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGGTDFILTISRLEPEDF AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTIVTQEPSTVSPGGTVTITCGSSTGAV TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA

			EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
133	E5B/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY            YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLISGAS            SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPDF            AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG            SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT            FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN            NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ            MNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW            AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG            SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV            TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA            PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA            EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG            DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT            LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY            VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL            TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK            TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV            SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK            TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN            VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG            GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG            SDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD            TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW            YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV            LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE            KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ            VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY            KTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQG         </p>

			NVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	E5B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPDF AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIK
135	E5B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPDF AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
136	E5B/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS

			<p>SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF  AVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
137	R8B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSS</p>
138	R8B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVR  STYLAWYQQKPGQAPRLLIIGASSRATGIP</p>

			DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYDASPITFGCGTRLEIK
139	R8B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYVH
140	R8B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
141	R8B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
142	R8B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
143	R8B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
144	R8B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYDASPIT
145	R8B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
146	R8B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY YYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN

			<p>           NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ            MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW            AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG            SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV            TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA            PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA            EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL         </p>
147	R8B/HLE-BITE I2E	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY            YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGAS            SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF            AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG            SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT            FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN            NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ            MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW            AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG            SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV            TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA            PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA            EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG            DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT            LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY            VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL            TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK            TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV            SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK            TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN            VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG            GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG            SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD         </p>

			<p>           TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW            YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV            LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE            KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ            VSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNY            KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG            NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK         </p>
148	R8B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY            YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGAS            SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF            AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK         </p>
149	R8B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS            GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY            YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR            ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGAS            SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPDF            AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG            SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT            FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY            NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL            QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY            WAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGG            GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG            AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK            LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPED            EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL         </p>
150	R8B/HLE-BITE	ИСКУССТВЕН	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT         </p>

	I2C	HAЯ	<p>FTGYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDF  AVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
151	IX9/VH	ИСКYCCTBEH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT

		НАЯ	FTGYMHVVRQAPGQCLEWMGWINPNS GETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY YYYGMDVWVGQTTVTASS
152	IX9/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIK
153	IX9/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYMH
154	IX9/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGETNYAQKFQG
155	IX9/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
156	IX9/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQTVSSSYLV
157	IX9/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
158	IX9/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGGSPIT
159	IX9/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHVVRQAPGQCLEWMG WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYGMDVWVGQTTVTASS
160	IX9/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK

			<p>ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG  WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP  VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTASSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF  TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
161	IX9/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLWVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGRLEIKGGGGSGGGGS  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCK  ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG  WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP  VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTASSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF  TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE</p>

			<p>KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
162	IX9/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS  GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  ASGYTFTGYYMHWRQAPGQCLEWMG  WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP  VTRDYGGGMDVWGQGTITVASS</p>
163	IX9/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS  GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  ASGYTFTGYYMHWRQAPGQCLEWMG  WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP  VTRDYGGGMDVWGQGTITVASSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGF  TFNKYAMNWRQAPGKGLVVARIRSK  YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY  LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS</p>

			<p>YWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK  FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE  DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
164	IX9/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS  GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG  WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP  VTRDYYYGMDVWGQGTTVTASSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGF  TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK  YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY  LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS  YWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK  FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE  DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV</p>

			SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
165	G5X/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTTVTVSS
166	G5X/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIK
167	G5X/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
168	G5X/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGDANYAQKFQG
169	G5X/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
170	G5X/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQTVSSSYLV
171	G5X/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
172	G5X/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGGSPIT
173	G5X/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP

			VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTVSS
174	G5X/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTVSSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
175	G5X/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTVSSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL

			<p>APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE          AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG          GDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKD          TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW          YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV          LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE          KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ          VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY          KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG          NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG          GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG          GSDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKPK          DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN          WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV          SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP          IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN          QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN          YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ          GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
176	G5X/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS          SSVLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI          PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC          QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS          GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK          ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG          WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST          AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP          VTRDYGGYGGMDVWGQGTITVTVSS</p>
177	G5X/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS          SSVLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI          PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC          QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS          GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK          ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG          WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST</p>

			<p>       AYMELSRRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP        VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTVSSSGGG        GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF        TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK        YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY        LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS        YWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGG        GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST        GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK        FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE        DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL     </p>
178	G5X/HLE-BITE I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>       EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS        SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI        PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC        QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS        GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK        ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG        WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST        AYMELSRRLRSDDTAVYYCARDALIVVAP        VTRDYYYYYGMDVWGQTTVTVSSSGGG        GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF        TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK        YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY        LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS        YWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGG        GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST        GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK        FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE        DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG        GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP        KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN        WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV        SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP        IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN        QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN     </p>

			YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
179	O1C/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYMHVVRQAPGQCLEWMGWINPNS GETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTITVASS
180	O1C/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIK
181	O1C/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
182	O1C/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGETNYAQKFQG
183	O1C/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV
184	O1C/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQTVSSSYLV
185	O1C/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
186	O1C/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGGSPIT
187	O1C/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI

			<p>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC          QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS          GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK          ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG          WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST          AYMELSRRLSDDTAVYYCARDNLIVVAP          VTRDYGGYGMDVWGQGTAVTASS</p>
188	<p>O1C/БИСПЕЦИ          ФИЧЕСКАЯ          МОЛЕКУЛА I2E</p>	<p>ИСКУССТВЕН          НАЯ</p>	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS          SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI          PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC          QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS          GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK          ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG          WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST          AYMELSRRLSDDTAVYYCARDNLIVVAP          VTRDYGGYGMDVWGQGTAVTASSGGG          GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF          TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY          NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL          QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY          WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG          GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA          VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFL          APGTPARFSGSLSGGKAALTLGTVQPEDE          AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
189	<p>O1C/HLE-BITE          I2E</p>	<p>ИСКУССТВЕН          НАЯ</p>	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS          SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI          PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC          QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS          GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK          ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG          WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST          AYMELSRRLSDDTAVYYCARDNLIVVAP          VTRDYGGYGMDVWGQGTAVTASSGGG          GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF</p>

			<p>TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
190	01C/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGG  GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG  WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSRRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP  VTRDYGGYGGMDVWGQGTITVASS</p>
191	01C/БИСПЕЦИ	ИСКУССТВЕН	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS

	ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	НАЯ	SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYGGGMDVWGQGTAVTASS
192	O1C/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYGGGMDVWGQGTAVTASSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLVSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG

			GGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
193	A3S/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
194	A3S/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIK
195	A3S/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
196	A3S/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGETNYAQKFQG
197	A3S/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV
198	A3S/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVSSSYLA
199	A3S/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
200	A3S/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QYGSSPLT
201	A3S/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA

			SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
202	A3S/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLSGGKAALTLGQVPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
203	A3S/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA

			<p>YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS  QTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT  SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP  GTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAE  YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGGD  KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG  SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD  KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
204	A3S/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLNLSLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY  MELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVT  RDYYYYGMDVWGQGTITVTVSS</p>
205	A3S/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLNLSLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG</p>

			GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTAVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGA VTSQNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLGTVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
206	A3S/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGETNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVAPVT RDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTAVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGA VTSQNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLGTVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV

			LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	B2J/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYMHVWRQAPGQCLEWMGWINPNS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
208	B2J/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIK
209	B2J/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
210	B2J/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGDANYAQKFQG
211	B2J/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DNLIVVAPVTRDY YYYGMDV
212	B2J/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQTVSSSYLV
213	B2J/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
214	B2J/CDR-L3	ИСКУССТВЕН	QQYGGSPIT

		НАЯ	
215	B2J/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
216	B2J/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
217	B2J/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST

			<p>AYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP  VTRDYGGMDVWGQTTVTVSSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF  TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY  NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLGTVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
218	B2J/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLWVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGGTDFTLISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCTRLEIKGGGSGGGGSG  GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCK  ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG  WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST</p>

			AYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQTTVTVSS
219	В2J/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQTTVTVSSSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
220	В2J/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQTTVTVSSSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST

			<p>GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK  FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE  DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
221	M5E/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYMHVVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDY  YYYGMDVWGQGTITVTVSS</p>
222	M5E/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIK</p>
223	M5E/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
224	M5E/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGDANYAQKFQG
225	M5E/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV

226	M5E/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVSSSYLA
227	M5E/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
228	M5E/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGSSPLT
229	M5E/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPV TRDYGGGMDVWGQGTITVTVSS
230	M5E/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPV TRDYGGGMDVWGQGTITVTVSSSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW AYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGG SQTIVTQEPSTLTVSPGGTITITCGSSTGAV TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLSGGKAALTLVSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
231	M5E/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP

			<p>DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA  YMELSRRLSDDTAVYYCARDNLIVVAPV  TRDYYYGMDVWGQGTTVTVSSSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTIVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG  DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG  GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
232	M5E/SCFV I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP

			DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPV TRDYGGGMDVWGQGTTVTVSS
233	М5Е/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPV TRDYGGGMDVWGQGTTVTVSSSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT FNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
234	М5Е/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPV TRDYGGGMDVWGQGTTVTVSSSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT

			<p>FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
235	X3A/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYMHVVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY  YYYGMDVWGQGTITVASS</p>
236	X3A/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGTRLEIK</p>
237	X3A/CDR-H1	ИСКУССТВЕН	GYMH

		НАЯ	
238	X3A/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGDANYAQKFQG
239	X3A/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
240	X3A/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQTVSSSYLV
241	X3A/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
242	X3A/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGGSPIT
243	X3A/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQGTTVTASS
244	X3A/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQGTTVTASSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADA VKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

			<p>GSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
245	X3A/HLE-BITE I2E	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>EIVLTQSPGTL S LSPGERATLSCRASQTVS  SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC  QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS  GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG  WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST  AYMELSR LRSDDTAVYYCARDALIVVAP  VTRDY YYYGMDVWGQGT T V TASSSGGG  GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF  TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL  QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY  WAYWGQGT L V T V S S G G G G S G G G G S G G G  GSQTVVTQEPSLTVSPGGT VTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP</p>

			IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
246	X3A/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQGTIVTASS
247	X3A/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDYYYYGMDVWGQGTIVTASSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGF TFNKYAMNWRQAPGKGLVVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGKLVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
248	X3A/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS

			GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRRLSDDTAVYYCARDALIVVAP VTRDY <sup>Y</sup> Y <sup>Y</sup> Y <sup>Y</sup> GMDVWGQGT <sup>T</sup> VTASSSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGT <sup>L</sup> TVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGT <sup>V</sup> TLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL <sup>S</sup> GVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQY <sup>G</sup> STYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS <sup>D</sup> GSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQY <sup>G</sup> STYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS <sup>D</sup> GSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
249	S9W/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYMHWRQAPGQCLEWMGWINPNS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRRLSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDY

			YYYGMDVWGQGTTVTASS
250	S9W/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIK
251	S9W/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
252	S9W/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGDANYAQKFQG
253	S9W/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
254	S9W/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVSSSYLA
255	S9W/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
256	S9W/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGSSPLT
257	S9W/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHVVRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDALIVVAPV TRDYYYYGMDVWGQGTTVTASS
258	S9W/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHVVRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSLRSDDTAVYYCARDALIVVAPV

			<p>TRDYyyyGMDVWGQGTTVTASSSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
259	S9W/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA  YMELSLRSDDTAVYYCARDALIVVAPV  TRDYyyyGMDVWGQGTTVTASSSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG  DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN</p>

			<p>VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG  GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
260	S9W/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA  YMELSRRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPV  TRDYYYYYGMDVWGQGTTVTASS</p>
261	S9W/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS  SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ  QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG  GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  SGYTFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWI  NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA  YMELSRRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPV  TRDYYYYYGMDVWGQGTTVTASSSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK</p>

			LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
262	S9W/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWI NPNSGDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPV TRDYYYYGMDVWGQGTVTASSSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

			YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
263	I7L/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS
264	I7L/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVR STYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQ QYDTSPITFGCGTRLEIK
265	I7L/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYYVH
266	I7L/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGATNYAQKFQG
267	I7L/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DGLIVEAPATRDY YYYGMDV
268	I7L/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVRSTYLA
269	I7L/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
270	I7L/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYDTSPIT
271	I7L/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDY YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF AVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIK
272	I7L/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS

	МОЛЕКУЛА I2E		<p>GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF  AVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
273	I7L/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF  AVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT  FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQ  MNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYW  AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG  SQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGGG  DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT</p>

			<p>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  SLTCLVKG FYP SDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG  GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKG FYP SDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
274	I7L/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQC LEWMGW INPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTA VYYCVRDGLIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTL SLPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF  AVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIK</p>
275	I7L/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQC LEWMGW INPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTA VYYCVRDGLIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTL SLPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGAS  SRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDF  AVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFT</p>

			<p>FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
276	I7L/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS  GATNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDY  YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCR  ASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLISGAS  SRATGIPDRFSGSGGTDFILTISRLEPEDF  AVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIKSGGGG  SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT  FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY  NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL  QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY  WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG  GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG</p>

			GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
277	W5F/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDY YYYGMDVWGQGTTVTASS
278	W5F/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIK
279	W5F/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYMH
280	W5F/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WINPNSGDTNYAQKFQG
281	W5F/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DGLIVVAPVTRDYYYYGMDV
282	W5F/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQTVSSSYLV
283	W5F/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GASSRAT
284	W5F/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYGGSPIT
285	W5F/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK

			ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAP VTRDYGGYGMVWVGQTTVTASS
286	W5F/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAP VTRDYGGYGMVWVGQTTVTASSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLSGGKAALTLGVPPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
287	W5F/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVS SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG WINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAP VTRDYGGYGMVWVGQTTVTASSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKY NNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYL QMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISY

			<p>WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGA  VTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFL  APGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLGGG  GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG  GGGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
288	W5F/SCFV 12C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLNLSLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLWVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPE  DFAVYYCQYGGSPITFGCGTRLEIKGGG  GSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGA  SVKVSCKASGYTFTGYYMHWRQAPGQ  CLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTM  TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARD  GLIVVAPVTRDYDDYGGMDVWGQGTITV  ASS</p>
289	W5F/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EIVLTQSPGTLNLSLSPGERATLSCRASQTVS  SSYLWVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI  PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPE</p>

	I2C		<p>           QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS            GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK            ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG            WINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST            AYMELSRRLSDDTAVYYCARDGLIVVAP            VTRDYGGYGMVWVGQTTVTASSSGGG            GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF            TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK            YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY            LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS            YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST            GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTK            FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE            DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL         </p>
290	W5F/HLE-BITE I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>           EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQTVS            SSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI            PDRFSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYC            QQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGS            GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK            ASGYTFTGYMHWRQAPGQCLEWMG            WINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST            AYMELSRRLSDDTAVYYCARDGLIVVAP            VTRDYGGYGMVWVGQTTVTASSSGGG            GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF            TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK            YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY            LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS            YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST            GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTK            FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE            DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG            GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP            KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN         </p>

			WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
291	K4Y/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
292	K4Y/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAED EADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
293	K4Y/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
294	K4Y/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
295	K4Y/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYYSSSYTLYYYYGMDV
296	K4Y/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
297	K4Y/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS

298	K4Y/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
299	K4Y/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYY GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
300	K4Y/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYY GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLMNLLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
301	K4Y/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYY GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS

			<p>DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGLSGGKAALTLGVP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
302	K4Y/SCFV I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSYTLYYYY  GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS</p>

			DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
303	К4У/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
304	К4У/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN

			<p>SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED  DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY  GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGK</p>
305	M4B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTITVTVSS</p>
306	M4B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG  GNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPS  GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDVAD  YYCSSLYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
307	M4B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
308	M4B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН	WIKPISGDANYAQKFQG

		НАЯ	
309	M4B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAYSSSWTLYYYYGMDV
310	M4B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
311	M4B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
312	M4B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
313	M4B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
314	M4B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP

			EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
315	M4B/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS            GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY            GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS            DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS            KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE            DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS            GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA            ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI            RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN            TVYLMNLLKTEDTAVYYCARAGNFGSS            YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS            GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS            TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT            KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGVPQ            EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG            GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP            KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN            WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV            SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP            IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN            QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN            YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ            GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK            GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG            GGSQKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP            KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN            WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV            SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP            IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN            QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN            YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ         </p>

			GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
316	M4B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
317	M4B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
318	M4B/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS

			<p>DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED  DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY  GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK  LSLSPGK</p>
319	B4G/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTITVTVSS</p>

320	B4G/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRP SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEA DYCYSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
321	B4G/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
322	B4G/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
323	B4G/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAYSSSWTLYYYYGMDV
324	B4G/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
325	B4G/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
326	B4G/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
327	B4G/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCYSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
328	B4G/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCYSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS

			GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGLSGGKAALTLGSVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
329	B4G/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGLSGGKAALTLGSVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

			GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
330	B4G/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
331	B4G/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV

			QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
332	B4G/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕННАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS            GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYY            GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS            DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS            KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE            DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS            GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA            ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR            IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN            TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN            SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG            SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG            GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV            QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL            VGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF            PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE            VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST            YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK            ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE            EMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESN            GPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD            KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS            LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG            GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV            FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE            DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY            GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK            NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS            REEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWES         </p>

			NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
333	U8B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
334	U8B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRP SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEA DYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
335	U8B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
336	U8B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
337	U8B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYYSSSWTLYYYYGMDV
338	U8B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
339	U8B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
340	U8B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
341	U8B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
342	U8B/БИСПЕЦИ	ИСКУССТВЕН	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT

	ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	НАЯ	<p>FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
343	U8B/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG</p>

			GGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
344	U8B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
345	U8B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS

			<p>GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VL</p>
346	U8B/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD</p>

			KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVNS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSPGK
347	Y8G/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
348	Y8G/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRP SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDA DYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
349	Y8G/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
350	Y8G/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
351	Y8G/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DGYSSSWTLYYYYGMDV
352	Y8G/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
353	Y8G/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
354	Y8G/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
355	Y8G/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS

			<p>GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
356	<p>Y8G/БИСПЕЦИ  ФИЧЕСКАЯ  МОЛЕКУЛА I2E</p>	<p>ИСКУССТВЕН  НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHVWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL</p>
357	<p>Y8G/HLE-BITE  I2E</p>	<p>ИСКУССТВЕН  НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHVWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA</p>

			<p>ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSSGGGS  GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGSSGGGSSGGGSSGGGSSGGGSSGG  GGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
358	Y8G/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSSGGGSSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
359	Y8G/БИСПЕЦИ	ИСКУССТВЕН	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT</p>

	<p>ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C</p>	<p>НАЯ</p>	<p>FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL</p>
<p>360</p>	<p>Y8G/HLE-BITE I2C</p>	<p>ИСКУССТВЕН НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV</p>

			<p>QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSV  FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED  DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY  GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK  LSLSLSPGK</p>
361	G8B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSS</p>
362	G8B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVG  GYNVSVWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPS  GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDVAD  YYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
363	G8B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
364	G8B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
365	G8B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYYSSSWTLYYYYGMDV
366	G8B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН	TGTSSDVGGINVSV

		НАЯ	
367	G8B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
368	G8B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
369	G8B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
370	G8B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
371	G8B/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL

			<p> SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLMNMLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGVP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK </p>
372	G8B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p> QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL </p>

			<p>SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
373	<p>G8B/БИСПЕЦИ  ФИЧЕСКАЯ  МОЛЕКУЛА  I2C</p>	<p>ИСКУССТВЕН  НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VL</p>
374	<p>G8B/HLE-BITE  I2C</p>	<p>ИСКУССТВЕН  НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA</p>

			<p>ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED  DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY  GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGK</p>
375	W9B/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDTNYAQKFQGR  VTMTRDTSISTAYMELSRLLRSDDTAVYYC  ARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTITV  VSS</p>
376	W9B/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDV  GGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRP  SGVPDRFSGSK</p>

			SGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGS NNFVFGCGTKVTVL
377	W9B/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
378	W9B/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDTNYAQKFQG
379	W9B/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DGYSSSWTLYYYYGMDV
380	W9B/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
381	W9B/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
382	W9B/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
383	W9B/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
384	W9B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI

			<p>RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALT  LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGT  KLTVL</p>
385	W9B/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGVQPE  DEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG</p>

			<p>GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFF  LYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALH  NHYTQKSLSLSPGK</p>
386	W9B/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDTNYAQKFQGRVTMTRDT  SISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDGYSS  SWTLYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGG  SGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSV  TSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP  KLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASL  TVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGC  GTKVTVL</p>
387	W9B/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRRLSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSK  RPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG</p>

			GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
388	W9B/HLE-BITE I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

			REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
389	A9G/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
390	A9G/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEAD YYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
391	A9G/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
392	A9G/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
393	A9G/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYYSSSWTLYYYYGMDV
394	A9G/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
395	A9G/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
396	A9G/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
397	A9G/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL

398	A9G/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS            GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY            GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS            DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS            KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE            DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS            GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA            ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI            RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN            TVYLMNLLKTEDTAVYYCARAGNFGSS            YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS            GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS            TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT            KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP            EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL         </p>
399	A9G/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS            GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY            GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS            DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS            KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE            DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS            GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA            ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI            RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN            TVYLMNLLKTEDTAVYYCARAGNFGSS            YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS            GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS            TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT            KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGSVQP         </p>

			<p>EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
400	A9G/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
401	A9G/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE</p>

			<p>DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VL</p>
402	A9G/HLE-BITE I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</p>

			<p>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSDKTHTCPPELGGPSV  FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE  DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY  GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVNS  NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK  LSLSPGK</p>
403	D3F/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSS</p>
404	D3F/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDV  GGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRP  SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEA  DYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
405	D3F/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
406	D3F/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDTNYAQKFQG
407	D3F/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYYSSSWTLYYYYGMDV
408	D3F/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
409	D3F/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
410	D3F/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
411	D3F/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT

		НАЯ	FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
412	D3F/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLMNLLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGS GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGTVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
413	D3F/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS

			<p>GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGLSGGKAALTLGSVQP  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
414	D3F/SCFV I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYY  GMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>

415	D3F/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS            GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY            GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS            DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS            KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE            DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS            GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA            ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR            IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN            TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGFN            SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG            SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG            GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV            QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT            VL         </p>
416	D3F/HLE-BITE I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>           QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT            FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS            GDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL            SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYY            GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG            GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSS            DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS            KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE            DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS            GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA            ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR            IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN            TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGFN            SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG            SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCG            SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG         </p>

			<p>GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT  VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST  YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED  DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY  GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK  SLSLSPGK</p>
417	E4N/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSS</p>
418	E4N/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG  GYNVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPS  GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDVAD  YYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
419	E4N/CDR-H1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYHMH
420	E4N/CDR-H2	ИСКУССТВЕН НАЯ	WIKPISGDANYAQKFQG
421	E4N/CDR-H3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYYSSSFTLYYYYGMDV

422	E4N/CDR-L1	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGTSSDVGGYNYVS
423	E4N/CDR-L2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVSKRPS
424	E4N/CDR-L3	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSYAGSNNFV
425	E4N/SCFV I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYSSSFTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
426	E4N/БИСПЕЦИ ФИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDYSSSFTLYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN TVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGTVQP EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
427	E4N/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYHMHVVRQAPGQCLEWMGWIKPIS

			<p>GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSFTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI  RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKN  TVYLMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSS  YISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS  GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSS  TGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGT  KFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLGVPQ  EDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVLG  GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG  GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
428	E4N/SCFV I2C	ИСКYCCTBEH HAЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS</p>

			<p>GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSFTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL</p>
429	<p>E4N/БИСПЕЦИ  ФИЧЕСКАЯ  МОЛЕКУЛА  I2C</p>	<p>ИСКУССТВЕН  НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSFTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS  GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA  ASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVAR  IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN  TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG  SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG  SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG  GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV  QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
430	<p>E4N/HLE-BITE  I2C</p>	<p>ИСКУССТВЕН  НАЯ</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTDYHMHWRQAPGQCLEWMGWIKPIS  GDANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDYSSSFTLYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS  DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVS  KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAE  DEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVLS</p>

			GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSPGK
431	CL6 AE3-20 X I2C X SCFC/HCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	SYTMS
432	CL6 AE3- 20/HCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	TISSGGGRTYYPDSVKG
433	CL6 AE3- 20/HCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	GDYRYDGFAY
434	CL6 AE3-	ИСКУССТВЕН	RASENIDSYLA

	20/LCDR1	НАЯ	
435	CL6 AE3- 20/LCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	ASTLLVD
436	CL6 AE3- 20/LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QHYYSSIPYT
437	CL6 AE3-20/VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTF NSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGR TYYPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSL RSEDAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGT LVTVST
438	CL6 AE3-20/VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENID SYLAWYQQKQGKSPQLLVYASTLLVDGV PSRFGSRSGTQFSLKINSLQSEDVARYYC QHYYSSIPYTFGSGTKLEIK
439	CL6 AE3- 20/SCFV	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTF NSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGR TYYPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSL RSEDAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGT LVTVSTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWY QQKQGKSPQLLVYASTLLVDGVPSRFGS RSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQHYYSSIP YTFGSGTKLEIK
440	CL6 AE3- 20/БИСПЕЦИФ ИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTF NSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGR TYYPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSL RSEDAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGT LVTVSTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWY QQKQGKSPQLLVYASTLLVDGVPSRFGS RSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQHYYSSIP YTFGSGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV

			<p>YYCVRHGNFGNSYISYWAYYWGQGLVT  VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL  TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV  QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS  LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGGTKLTVL</p>
441	CL6 AE3- 20/HLE-BITE I2E	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTF  NSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGR  TYYPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSL  RSEDAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGT  LVTVSTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS  PASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWY  QQKQGKSPQLLVYASTLLVDGVPSRFSGS  RSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQHYYISIP  YTFGSGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL  VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ  APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK  DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV  YYCVRHGNFGNSYISYWAYYWGQGLVT  VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL  TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV  QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS  LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCP  APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT  CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG  SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPC  PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN</p>

			AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
442	ECD CD3ε человека /	ИСКУССТВЕН НАЯ	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQ YPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDAN FYLYLRARVCENCMEMD
443	ECD CD3ε человека/положе ния 1-27	ИСКУССТВЕН НАЯ	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT
444	CDR-L1 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGYYPN
445	CDR-L2 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
446	CDR-L3 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
447	CDR-L1 E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	RSSTGAVTSGYYPN
448	CDR-L2 E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	ATDMRPS
449	CDR-L3 E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
450	CDR-L1 F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGNYPN
451	CDR-L2 F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
452	CDR-L3 F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	VLWYSNRWV
453	CDR-H1 F6A	ИСКУССТВЕН НАЯ	IYAMN
454	CDR-H2 F6A	ИСКУССТВЕН	RIRSKYNNYATYYADSVKS

		НАЯ	
455	CDR-H3 F6A	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYVSFFAY
456	CDR-H1 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	KYAMN
457	CDR-H2 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKD
458	CDR-H3 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYISYWAY
459	CDR-H1 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	SYAMN
460	CDR-H2 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKG
461	CDR-H3 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYLSFWAY
462	CDR-H1 G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	RYAMN
463	CDR-H2 G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKG
464	CDR-H3 G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYLSYFAY
465	CDR-H1 A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	VYAMN
466	CDR-H2 A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKK
467	CDR-H3 A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYLSWWAY
468	CDR-H1 E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	KYAMN
469	CDR-H2 E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKS
470	CDR-H3 E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYTSYYAY
471	CDR-H1 E2M	ИСКУССТВЕН	GYAMN

		НАЯ	
472	CDR-H2 E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKE
473	CDR-H3 E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	HRNFGNSYLSWFAY
474	CDR-H1 F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	VYAMN
475	CDR-H2 F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKK
476	CDR-H3 F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYISWWAY
477	CDR-H1 F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	SYAMN
478	CDR-H2 F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKG
479	CDR-H3 F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYVSWWAY
480	CDR-H1 I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	KYAMN
481	CDR-H2 I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKD
482	CDR-H3 I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYISYWAY
483	CDR-L2 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
484	CDR-L3 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
485	CDR-H1 H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	KYAMN
486	CDR-L1 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGYYPN
487	CDR-L2 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
488	CDR-L3 H1E	ИСКУССТВЕН	ALWYSNRWV

		НАЯ	
489	CDR-H1 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	SYAMN
490	CDR-H2 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADSVKG
491	CDR-H3 H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	HGNFGNSYLSFWAY
492	CDR-L1 G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGYYPN
493	CDR-L2 G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
494	CDR-L3 G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
495	CDR-L1 A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	RSSTGAVTSGYYPN
496	CDR-L2 A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	ATDMRPS
497	CDR-L3 A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
498	CDR-L1 E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGYYPN
499	CDR-L2 E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
500	CDR-L3 E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
501	CDR-L1 F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGYYPN
502	CDR-L2 F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
503	CDR-L3 F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	ALWYSNRWV
504	CDR-L1 I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGNYPN
505	CDR-L2 I2C	ИСКУССТВЕН	GTKFLAP

		НАЯ	
506	CDR-L3 I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	VLWYSNRWV
507	VL H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
508	VL E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRP SGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
509	VL F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
510	Вариант VL H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
511	Вариант VL A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRP SGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
512	Вариант VL F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
513	VH F6A	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NIYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFF AYWGQGTLVTVSS
514	VH H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYN

			NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSS
515	VH H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSF WAYWGQGTLVTVSS
516	VH G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYF AYWGQGTLVTVSS
517	VH A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSW WAYWGQGTLVTVSS
518	VH E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSY YAYWGQGTLVTVSS
519	VH E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKERFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSW FAYWGQGTLVTVSS
520	VH F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISW WAYWGQGTLVTVSS
521	VH F12Q	ИСКУССТВЕН	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

		НАЯ	NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW WAYWGQGLTVTVSS
522	VH I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGLTVTVSS
523	VH F12q	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS AASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW WAYWGQGLTVTVSS
524	Вариант VH F6A	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSAASGFTF NIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFF AYWGQGLTVTVSS
525	Вариант VH H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGLTVTVSS
526	Вариант VH H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSF WAYWGQGLTVTVSS
527	Вариант VH G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSAASGFTF NRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYF AYWGQGLTVTVSS

528	Вариант VH A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSW WAYWGQGTLVTVSS
529	Вариант VH E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSY YAYWGQGTLVTVSS
530	Вариант VH E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKERFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSW FAYWGQGTLVTVSS
531	Вариант VH F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISW WAYWGQGTLVTVSS
532	Вариант VH F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW WAYWGQGTLVTVSS
533	Вариант VH I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSS
534	VL F6A	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL

535	VL H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
536	VL G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
537	VL A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRP SGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
538	VL E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
539	VL F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
540	VL I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541	VL F12q	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
542	scFv F6A	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA

			VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
543	scFv H2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
544	scFv H1E	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSF WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG GSQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
545	scFv G4H	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYF AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
546	scFv A2J	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSW WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG

			GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTG AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
547	scFv E1L	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSY YAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
548	scFv E2M	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKERFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSW FAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTG AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
549	scFv F7O	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISW WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
550	scFv F12Q	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW

			WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
551	scFv I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTIVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
552	scFv F12q	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
553	Вариант F6A	scFv ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFF AYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
554	Вариант H2C	scFv ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLLES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ

			MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
555	Вариант H1E	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ EVQLES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSF WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG GSELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
556	Вариант G4H	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ EVQLES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYF AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
557	Вариант A2J	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ EVQLES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSW WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG GSELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCRSSTGA VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMR PSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
558	Вариант E1L	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ EVQLES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN

			<p>NYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNGFGNSYTSY  YAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>	
559	Вариант E2M	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSCAASGFTF  NGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKERFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSW  FAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCRSSTGA  VTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMR  PSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE  AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
560	Вариант F7O	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSCAASGFTF  NVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNGFGNSYISW  WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
561	Вариант F12Q	scFv	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSCAASGFTF  NSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN  NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ  MNNLKTEDTAVYYCVRHGNGFGNSYVSW  WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFK  LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED  EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
562	Вариант	scFv	ИСКУССТВЕН	EVQLLES GGGLVQP GGSLKLSCAASGFTF

	I2C	НАЯ	NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
563	Линкер 2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGS
564	Линкер 3	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGQ
565	Линкер 4	ИСКУССТВЕН НАЯ	SGGGGS
566	Линкер 5	ИСКУССТВЕН НАЯ	PGGGGS
567	Линкер 6	ИСКУССТВЕН НАЯ	PGGDGS
568	Линкер 7	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGS
569	Линкер 8=линкер (G4S)2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGS
570	Линкер 9=линкер (G4S)3	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGSGGGGS
571	Линкер (G4S)4	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
572	Линкер (G4S)5	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
573	Линкер (G4S)6	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGG
574	Линкер (G4S)7	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGS
575	Линкер (G4S)8	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGS

576	Линейный FcRn BP	ИСКУССТВЕН НАЯ	QRFVTGHFGGLXPANG
577	Линейный FcRn BP-Y	ИСКУССТВЕН НАЯ	QRFVTGHFGGLYPANG
578	Линейный FcRn BP-H	ИСКУССТВЕН НАЯ	QRFVTGHFGGLHPANG
579	Сердцевинный FcRn BP-H	ИСКУССТВЕН НАЯ	TGHFGGLHP
580	Циклический FcRn BP-H	ИСКУССТВЕН НАЯ	QRFCTGHFGGLHPCNG
581	HALB	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG KKLVAASQAALGL
582	HALB, вариант 1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

			<p>LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAGTFTFHADICT  LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL  KAAMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG  KKLVAASQAALGL</p>
583	HALB, вариант 2	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE  SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE  MADCCAQEPERNECFLQHKDDNP NLPR  LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</p>

			LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
584	HALB, вариант 3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAlAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPnlPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELrDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCelfeQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALDVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PHLVAASKAALGL
585	HALB, вариант 4	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAlAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPnlPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELrDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

			CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALGVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
586	HALB, вариант 5	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALDGVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
587	HALB, вариант 6	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

			<p>LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT  LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL  KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG  PHLVAASQAALGL</p>
588	HALB, вариант 7	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE  SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE  MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR  LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</p>

			LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PHLVAASKAALGL
589	HALB, вариант 8	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAlFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPnlPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAfTECCQAA DKAACLLPKLDELrDEgKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCelfEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASKAALGL
590	HALB, вариант 9	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAlFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPnlPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAfTECCQAA DKAACLLPKLDELrDEgKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

			CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALDVEDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASKAALGL
591	HALB, вариант 10	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALEVDEDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG KKLVAASQAALGL
592	HALB, вариант 11	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

			<p>LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAGTFTFHADICT  LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL  KAAMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG  KKLVAASQAALGL</p>
593	HALB, вариант 12	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES  AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE  MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR  LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</p>

			LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
594	HALB, вариант 13	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALDVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PHLVAASKAALGL
595	HALB, вариант 14	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

			CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALGVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
596	HALB, вариант 15	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALDGVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
597	HALB, вариант 16	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

			<p>LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT  LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL  KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG  PHLVAASQAALGL</p>
598	HALB, вариант 17	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES  AENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE  MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR  LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</p>

			LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PHLVAASKAALGL
599	HALB, вариант 18	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASKAALGL
600	HALB, вариант 19	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADES AENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

			CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALDVEDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASKAALGL
601	HALB, вариант 20	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALEVEDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG KKLVAASQAALGL
602	HALB, вариант 21	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

			<p>LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAGTFTFHADICT  LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL  KAAMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG  KKLVAASQAALGL</p>
603	HALB, вариант 22	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE  SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE  MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR  LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</p>

			LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
604	HALB, вариант 23	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFELGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR PCFSALDVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PHLVAASKAALGL
605	HALB, вариант 24	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

			CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALGVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
606	HALB, вариант 25	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALDGVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASQAALGL
607	HALB, вариант 26	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

			<p>LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT  LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL  KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG  PHLVAASQAALGL</p>
608	HALB, вариант 27	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE  SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE  MADCCAQEPERNECFLQHKDDNPNLPR  LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA  DKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC  ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF  AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD  RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK  SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV  CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV  VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR  NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV  LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRR  PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</p>

			LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PHLVAASKAALGL
609	HALB, вариант 28	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLKQNCSELFELQGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASKAALGL
610	HALB, вариант 29	ИСКУССТВЕН НАЯ	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQ YLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEK SHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

			CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALDVEDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG PKLVAASKAALGL
611	НС кросс- антитела 1	ИСКУССТВЕН НАЯ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFL YSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
612	LC кросс- антитела 1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRYSYC QVTHEGSTVEKTVAPTECSDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLKSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
613	НС кросс-	ИСКУССТВЕН	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK

	антитела 2	НАЯ	DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFL YSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
614	LC кросс- антитела 2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECSEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL KSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
615	Fc связывающего элемента в гетеро-Fc	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
616	Fc партнера в гетеро-Fc	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

			TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYD TTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
617	Fc максиантитела 1 для мишени	ИСКУССТВЕН НАЯ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
618	Fc максиантитела 1 для CD3	ИСКУССТВЕН НАЯ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
619	Fc максиантитела 2 для мишени	ИСКУССТВЕН НАЯ	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
620	Fc максиантитела 2 для CD3	ИСКУССТВЕН НАЯ	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL

			<p>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK</p>
621	Моно-Fc	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDG SFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
622	Мономер 1 Fc +c/-g	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
623	Мономер 2 Fc +c/-g/дел. GK	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</p>
624	Мономер 3 Fc -c/+g	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK</p>

			TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
625	Мономер 4 Fc -c/+g/дел. GK	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
626	Мономер 5 Fc -c/-g	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
627	Мономер 6 Fc -c/-g/дел. GK	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
628	Мономер 7 Fc +c/+g	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
629	Мономер 8 Fc	ИСКУССТВЕН	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

	+c/+g/дел. GK	НАЯ	LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
630	scFc-1	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
631	scFc-2	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

			GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
632	scFc-3	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
633	scFc-4	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

			LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
634	scFc-5	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
635	scFc-6	ИСКУССТВЕН НАЯ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

			<p>KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP  PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</p>
636	scFc-7	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG  GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG  SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  KTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
637	scFc-8	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  TTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGG  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK  THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM  ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  GVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTV  LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT</p>

			CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
638	5x His-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	HHHHH
639	6x His-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	HHHHHH
640	CL-1 x I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNS GGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYG MDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQ GVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFAT YYCQQANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
641	CL-2 x I2C	ИСКУССТВЕН НАЯ	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCKASGY TFTGYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPN SGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYY GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRAS QGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFA TYYCQQANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN

			<p>KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN  YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM  NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWA  YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS  QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV  TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA  PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA  EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
642	CL-1 x I2C-6His	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT  FTGYMHWRQAPGQCLEWMGWINPNS  GGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL  SRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYG  MDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  GSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQ  GVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQ  SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFAT  YYCQQANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEV  QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNK  YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY  ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN  NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY  WGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT  VVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG  TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY  YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
643	CL-2 x I2C-6His	ИСКУССТВЕН НАЯ	<p>QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCKASGY  TFTGYMHWRQAPGQCLEWMGWINPN  SGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME  LSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYY  GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG  GGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRAS  QGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSL  QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFA  TYCQQANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSE</p>

			VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN KYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWA YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH
644	AU1-эпитоп	ИСКУССТВЕН НАЯ	DTYRYI
645	AU5-эпитоп	ИСКУССТВЕН НАЯ	TDFYLK
646	T7-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	MASMTGGQQMG
647	V5-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	GKPIPNPLLGLDST
648	B-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	QYPALT
649	E2-эпитоп	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSTSSDFRDR
650	FLAG-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	DYKDDDK
651	Glu-Glu-метка 1	ИСКУССТВЕН НАЯ	EYMPME
652	Glu-Glu-метка 2	ИСКУССТВЕН НАЯ	EFMPME
653	Гистидиновая аффинная метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	KDHLIHNVHKEFHANAHNK
654	HSV-эпитоп	ИСКУССТВЕН НАЯ	QPELAPED
655	КТ3-эпитоп	ИСКУССТВЕН НАЯ	KPPTPPPEPET

656	Мус-эпитоп	ИСКУССТВЕН НАЯ	CEQKLISEEDL
657	7x His-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	ННННННН
658	8x His-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	НННННННН
659	S1-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	NANNPDWDF
660	S-метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	KETAAAKFERQHMDS
661	Strept-метка 1	ИСКУССТВЕН НАЯ	WSHPQFEK
662	Strept-метка 2	ИСКУССТВЕН НАЯ	AWAHPQPGG
663	Универсальная метка	ИСКУССТВЕН НАЯ	HTTPNH
664	VSV-G	ИСКУССТВЕН НАЯ	YTDIEMNRLGK
665	Белок С	ИСКУССТВЕН НАЯ	EDQVDPRLIDGK
666	Ab156	ИСКУССТВЕН НАЯ	RDWDFDVFGGGTPVGG
667	H-CDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	$X_1LIVX_2APX_3$ , ГДЕ $X_1$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ А ЛИБО N; $X_2$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ V ЛИБО E; И $X_3$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ V ЛИБО A,
668	H-CDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	$DX_1LIVX_2APX_3T$ , ГДЕ $X_1$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ А ЛИБО N; $X_2$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ V ЛИБО E; И $X_3$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ V ЛИБО A,
669	H-CDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	$DX_1LIVX_2APX_3TRDYUYUYGMDV$ , ГДЕ $X_1$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ А ЛИБО N; $X_2$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ V ЛИБО E; И $X_3$ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ V ЛИБО A

670	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E - HCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	KYAIN
671	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E - HCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	RIRSKYNNYATYYADAVKD
672	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E - HCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	AGNFGSSYISYWAY
673	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E - LCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GSSTGAVTSGNYPN
674	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3 /I2E - LCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	GTKFLAP
675	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3 I2E - LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	VLWYSNRWV
676	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E - VH	ИСКУССТВЕН НАЯ	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGLVTVSS
677	СРЕДСТВО, СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E - VL	ИСКУССТВЕН НАЯ	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
678	СРЕДСТВО,	ИСКУССТВЕН	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

	СВЯЗЫВАЮЩ ЕЕ CD3/I2E- SCFV (G4S)3	НАЯ	NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQM NNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPLTVSPGGTVTITCGSSTGAVT SGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
679	G4-линкер	ИСКУССТВЕН НАЯ	GGGG
680	HCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	GYSFTGYT
681	HCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	INPYNGGT
682	HCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	INPYNGGS
683	HCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	INPYNGGI
684	HCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	ARDYGYVLDY
685	HCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	ARDFGYVLDY
686	HCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	ARDYGFVLDY
687	HCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	ARDYGYVFDY
688	LCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSVSY
689	LCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	SSVNY
690	LCDR2	ИСКУССТВЕН НАЯ	STS
691	LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQRSIYPPWT

692	LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQRSNYPPWT
693	LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQRSTYPPWT
694	LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQRNNYPPWT
695	LCDR1	ИСКУССТВЕН НАЯ	RASQSVX <sub>1</sub> SX <sub>2</sub> YLA, X <sub>1</sub> выбран из S and R, X <sub>2</sub> выбран из S и T
696	LCDR3	ИСКУССТВЕН НАЯ	QQYX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> SPX <sub>3</sub> T, X <sub>1</sub> выбран из G, D и Q, X <sub>2</sub> выбран из S, A и T, X <sub>3</sub> выбран из L и I

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6 человека (SEQ ID NO: 1), и домен, который связывается с CD3 человека, и домен, удлиняющий период полувыведения полипептида, где домен, который связывается с CLDN6 человека, связывается с аминокислотами 29-39 из SEQ ID NO: 1 во внеклеточной петле 1 (ECL1) из CLDN6, приведенной под SEQ ID NO: 9, и/или с аминокислотами 151-160 из SEQ ID NO: 1 во внеклеточной петле 2 (ECL2) из CLDN6, приведенной под SEQ ID NO: 10.
2. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 1, где указанная полипептидная конструкция представляет собой конструкцию, активирующую Т-клетки.
3. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из п. 1 и п. 2, где указанная полипептидная конструкция представляет собой полипептид, активирующий Т-клетки, как определено в анализе активации Т-клеток, выбранном из группы, включающей определение количества экспрессии CD69, определение количества экспрессии CD25, определение количества секретируемого IL-2 и определение цитолитической активности Т-клеток.
4. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-3, где домен, который удлиняет период полувыведения полипептида, содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнирную область, домен CH2 и домен CH3.
5. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-4, где указанный домен, связывающийся с CD3, связывается с внеклеточным эпитопом  $\epsilon$ -цепи CD3 человека и макака.
6. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-5, где домен, который связывает CLDN6, связывается с тем же эпитопом в CLDN6, что и полипептидная конструкция, или антитело, или их производное или фрагмент, которые содержат домен, связывающийся с CLDN6, где домен содержит определяющие комплементарность области CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 переменной области тяжелой цепи (VH) и/или определяющие комплементарность области CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 переменной области легкой цепи (VL), которые выбраны из групп, приведенных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), е) и s) являются особенно предпочтительными:
  - а) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;
  - б) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную



под SEQ ID NO: 171, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 172;

m) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 181, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 182, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 183, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 184, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 185, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 186;

n) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 195, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 196, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 197, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 198, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 199, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 200;

o) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 209, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 210, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 211, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 212, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 213, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 214;

p) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 223, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 224, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 225, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 226, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 227, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 228;

q) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 237, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 238, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 239, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 240, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 241, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 242;

r) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 251, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 252, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 253, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 254, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 255, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 256,

s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

7. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-6, где домен, связывающийся с CD3-эпсилон человека, также связывается с CD3-эпсилон *Callithrix jacchus* или *Saimiri sciureus*.

8. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-7, где

a) полипептид представляет собой одноцепочечную конструкцию,

b) домен, связывающийся с CLDN6, представлен в формате scFv,

c) домен, связывающийся с CD3, представлен в формате scFv,

d) домены соединены посредством линкера и/или

e) полипептид или полипептидная конструкция содержит домен, обеспечивающий удлиненный период полувыведения из сыворотки крови.

9. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-8, где домен,

связывающийся с CLDN6, не связывается с CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 и/или CLDN18.1/CLDN18.2.

10. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит VH-область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и VL-область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из групп, приведенных в подпунктах от а) до s) ниже, при этом подпункты от а) до d), n) и s) являются предпочтительными, и подпункты от а) до с), е) и s) являются особенно предпочтительными:

а) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18;

б) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 27, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 28, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 29, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 30, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 31, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 32;

с) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 41, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 42, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 43, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 44, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 45, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 46;

д) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 55, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 56, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 57, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 58, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 59, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 60;

е) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 69, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 70, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 71, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 72, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 73, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 74;

ф) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 83, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 84, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 85, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 86, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 87, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 88;

г) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 97, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 98, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 99, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 100, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 101, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 102;

h) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 111, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 112, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 113, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 114, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 115, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 116;



s) VH-области, содержащей CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 265, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 266, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 267, и VL-области, содержащей CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 268, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 269, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 270.

11. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит VH-область, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249 или SEQ ID NO: 263,

где указанная аминокислотная последовательность VH-области может иметь одну или несколько модификаций одного или нескольких аминокислотных остатков в каркасной и/или гипервариабельной областях при условии, что указанный домен, содержащий указанную модифицированную VH-область, селективно связывается с CLDN6, и

где указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность,

где дополнительно указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность с более чем 1000-кратной эффективностью по сравнению с клетками идентичного типа, которые экспрессируют CLDN9, но не экспрессируют CLDN6, и

где указанный домен, кроме того, необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые не способны активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в CLDN6-отрицательных клетках из того же типа клеток, предпочтительно при тестировании в анализе цитотоксичности *in vitro*.

12. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит VL-область, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 250 или SEQ ID NO: 264,

где указанная аминокислотная последовательность VL-области может иметь одну или несколько модификаций одного или нескольких аминокислотных остатков в

каркасной и/или гипервариабельной областях при условии, что указанный домен, содержащий указанную модифицированную VL-область, селективно связывается с CLDN6, и

где указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в клетках-мишенях,

где дополнительно указанный домен необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые активируют Т-клетки и сохраняют способность индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность с более чем 500-кратной эффективностью по сравнению с контрольными клетками, которые не экспрессируют CLDN6, где эти клетки необязательно экспрессируют CLDN9, и при этом

где указанный домен, кроме того, необязательно является частью полипептида или полипептидной конструкции, которые не способны активировать Т-клетки и индуцировать Т-клеточно-зависимую цитотоксичность в CLDN6-отрицательных клетках из того же типа клеток, предпочтительно при тестировании в анализе цитотоксичности *in vitro*.

13. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит пару из VH-области и VL-области, имеющих аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12, SEQ ID NO: 25+26, SEQ ID NO: 39+40, SEQ ID NO: 53+54, SEQ ID NO: 67+68, SEQ ID NO: 81+82, SEQ ID NO: 95+96, SEQ ID NO: 109+110, SEQ ID NO: 123+124, SEQ ID NO: 137+138, SEQ ID NO: 151+152, SEQ ID NO: 165+166, SEQ ID NO: 179+180, SEQ ID NO: 193+194, SEQ ID NO: 207+208, SEQ ID NO: 221+222, SEQ ID NO: 235+236, SEQ ID NO: 249+250 или SEQ ID NO: 263+264.

14. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 257 или SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 274.

15. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, содержащие аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 61, SEQ ID

NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163 и SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 и SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247 и SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261 и SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 275 и SEQ ID NO: 276, или из полипептидов/полипептидных конструкций, имеющих аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с указанными последовательностями.

16. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18.

17. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие VH-область и VL-область, имеющие аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12.

18. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19.

19. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 или SEQ ID NO: 24.

20. Полипептид или полипептидная конструкция, содержащие домен, который связывается с CLDN6 человека (SEQ ID NO: 1), и домен, который связывается с CD3 человека, и домен, удлиняющий период полувыведения полипептида, где домен, который связывается с CLDN6, содержит VH-область, содержащую CDR-H1, приведенную под SEQ ID NO: 13, CDR-H2, приведенную под SEQ ID NO: 14, и CDR-H3, приведенную под

SEQ ID NO: 15, и VL-область, содержащую CDR-L1, приведенную под SEQ ID NO: 16, CDR-L2, приведенную под SEQ ID NO: 17, и CDR-L3, приведенную под SEQ ID NO: 18.

21. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит пару из VH-области и VL-области, имеющих аминокислотные последовательности, приведенные под SEQ ID NO: 11+12.

22. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, содержит аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19.

23. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, содержащие аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24.

24. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, индуцирует в по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1.

25. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен, связывающийся с CLDN6, индуцирует в по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 250 раз, по меньшей мере 500 раз более низкую цитотоксичность, как определено в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует мутантную форму CLDN6 дикого типа, приведенного под SEQ ID NO: 1, которая содержит по меньшей мере одну или несколько из следующих мутаций M29X, где X предпочтительно представляет собой L, R145X, где X предпочтительно представляет собой Q, и/или Q156X, где X предпочтительно представляет собой L, по сравнению с цитотоксичностью, измеренной в анализе *in vitro* с использованием клетки, которая экспрессирует CLDN6, приведенный под SEQ ID NO: 1, где указанная конструкция способна активировать Т-клетки и индуцировать цитотоксичность в клетках-мишенях, экспрессирующих CLDN6, и где указанная конструкция имеет последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую X1LIVX2APX3 (SEQ ID NO: 667), где X1 представляет собой A либо N; X2 представляет собой V либо E; и X3 представляет собой V либо A.

26. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция представляет собой одноцепочечную конструкцию.

27. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где указанный домен, удлиняющий период полувыведения, содержащий два

полипептидных мономера, содержит шарнирную область, домен CH2 и домен CH3 и содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу:

шарнирная область-CH2-CH3-линкер-шарнирная область-CH2-CH3.

28. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где домен CH2 содержит внутридоменный дисульфидный мостик между остатками цистеина.

29. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где

(i) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит два переменных домена антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит два переменных домена антитела;

(ii) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит один переменный домен антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит два переменных домена антитела;

(iii) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит два переменных домена антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит один переменный домен антитела; или

(iv) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, содержит один переменный домен антитела, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, содержит один переменный домен антитела.

30. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CLDN6, и антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающий CD3, слиты с другим доменом посредством пептидного линкера.

31. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где полипептид или полипептидная конструкция содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу или в порядке от карбокси-конца к amino-концу:

(a) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающийся с CLDN6;

(b) пептидный линкер, в частности пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575;

(c) антигенсвязывающий (эпитопсвязывающий) домен, связывающийся с CD3.

32. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 31, где полипептид или полипептидная конструкция дополнительно содержит в порядке от amino-конца к карбокси-концу, или в порядке от карбокси-конца к amino-концу, или между антигенсвязывающим (эпитопсвязывающим) доменом, связывающимся с CLDN6, и антигенсвязывающим (эпитопсвязывающим) доменом, связывающимся с CD3:

- (a) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575;
- (b) первый полипептидный мономер третьего домена;
- (c) пептидный линкер, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 563-575; и
- (d) второй полипептидный мономер указанного третьего домена.

33. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция представлена в виде любой из последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427 и 430, в частности 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, более конкретно 35, 38, 49, 52, 77 и 80 и еще более конкретно 35, 49 и 77.

34. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, содержащий по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 670, 671 и/или 672.

35. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VL-домен, содержащий по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 673, 674 и/или 675.

36. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH- и VL-домены, содержащие по меньшей мере одну, две или все из следующих последовательностей CDR, приведенных под SEQ ID NO: 670, 671, 672, 673, 674 и/или 675.

37. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, приведенный под SEQ ID NO: 676.

38. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VL-домен, приведенный под SEQ ID NO: 677.

39. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий VH-домен, приведенный под SEQ ID NO: 676, и VL-домен, приведенный под SEQ ID NO: 677.

40. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из предыдущих пунктов, где конструкция содержит домен, связывающийся с CD3, содержащий scFv-домен, приведенный под SEQ ID NO: 678.

41. Полинуклеотид, кодирующий полипептид или полипептидную конструкцию по любому из предыдущих пунктов.

42. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 41.

43. Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом по п. 41 или вектором по п. 42.

44. Способ получения полипептида или полипептидной конструкции по любому из пп. 1-40, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 43 в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии указанной полипептидной конструкции, и извлечение полученных полипептида или полипептидной конструкции из культуры.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или полипептидную конструкцию, определенные в любом из пп. 1-40 или полученные в соответствии со способом по п. 44.

46. Полипептид или полипептидная конструкция по любому из пп. 1-40 или полученные в соответствии со способом по п. 44 для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, предпочтительно новообразования.

47. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 40 для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения при предупреждении, лечении или облегчении заболевания, где заболевание или новообразование выбрано из группы, состоящей из герминогенного рака, рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака матки и рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого, где дополнительно заболевание представляет собой педиатрическое новообразование, выбранное из группы, включающей опухоль Вильмса, экстракраниальные рабдоидные или десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли.

48. Полипептид или полипептидная конструкция по п. 40, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и аденокарциному легкого.

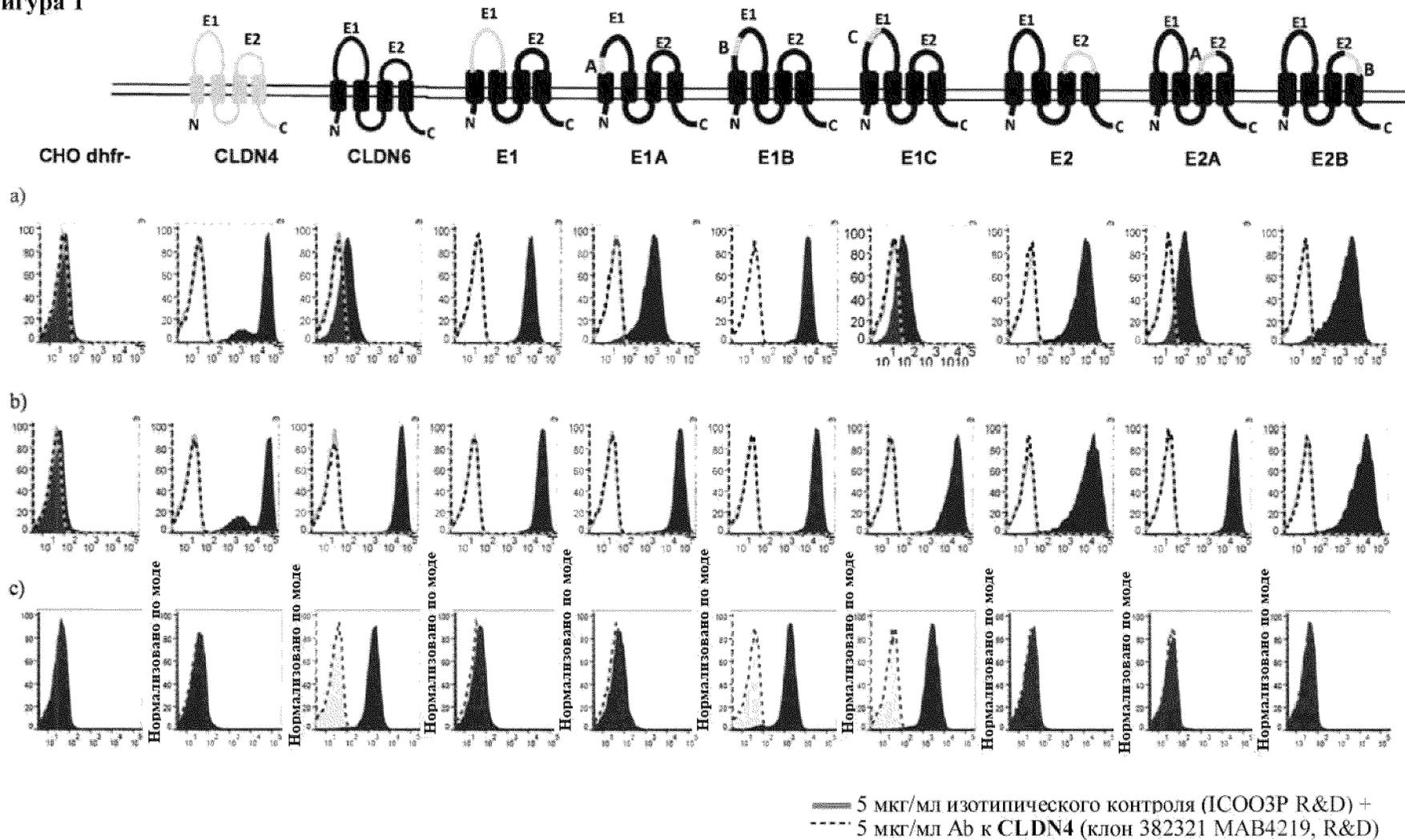
49. Набор, содержащий полипептид или полипептидную конструкцию по любому из пп. 1-40, полипептид или полипептидную конструкцию, полученные в соответствии со способом по п. 44, полинуклеотид по п. 41, вектор по п. 42 и/или клетку-хозяина по п. 43.

50. Способ лечения или облегчения пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака или иммунного нарушения, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, полипептида или полипептидной конструкции по любому из пп. 1-40 или полученных в соответствии со способом по п. 41, где заболевание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из герминогенного рака, рака яичника, в частности аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака матки, более конкретно из серозной цистаденокарциномы яичника, карциносаркомы матки, эндометриальной карциномы тела матки, и рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), в частности плоскоклеточную карциному и

аденокарциному легкого, или педиатрического новообразования, выбранного из опухоли Вильмса, экстракраниальных рабдоидных или десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей.

По доверенности

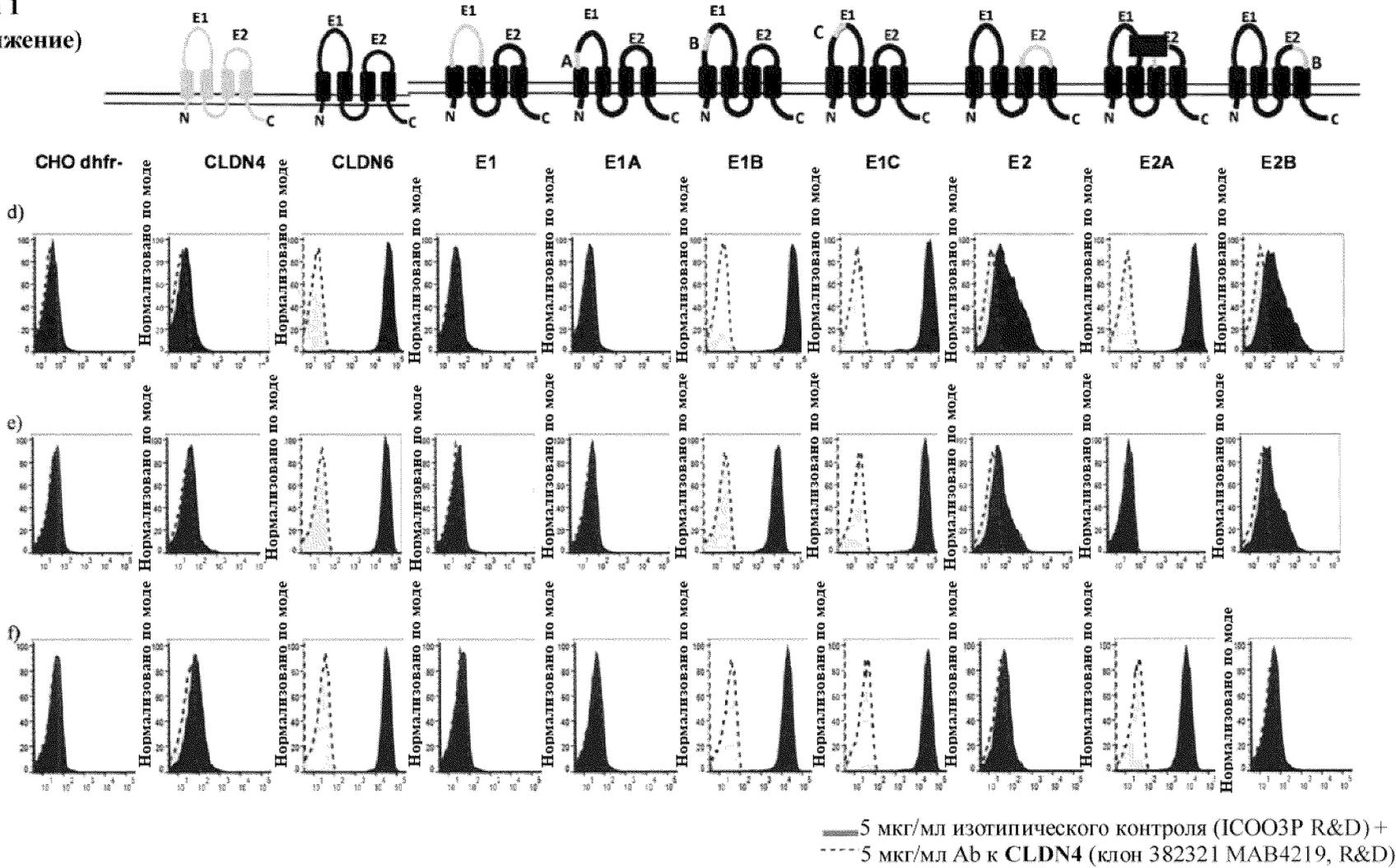
Фигура 1



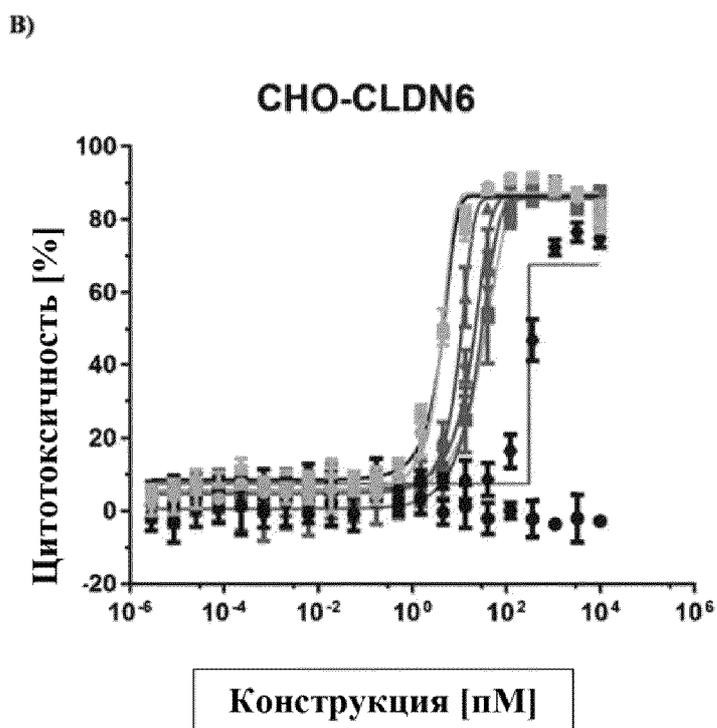
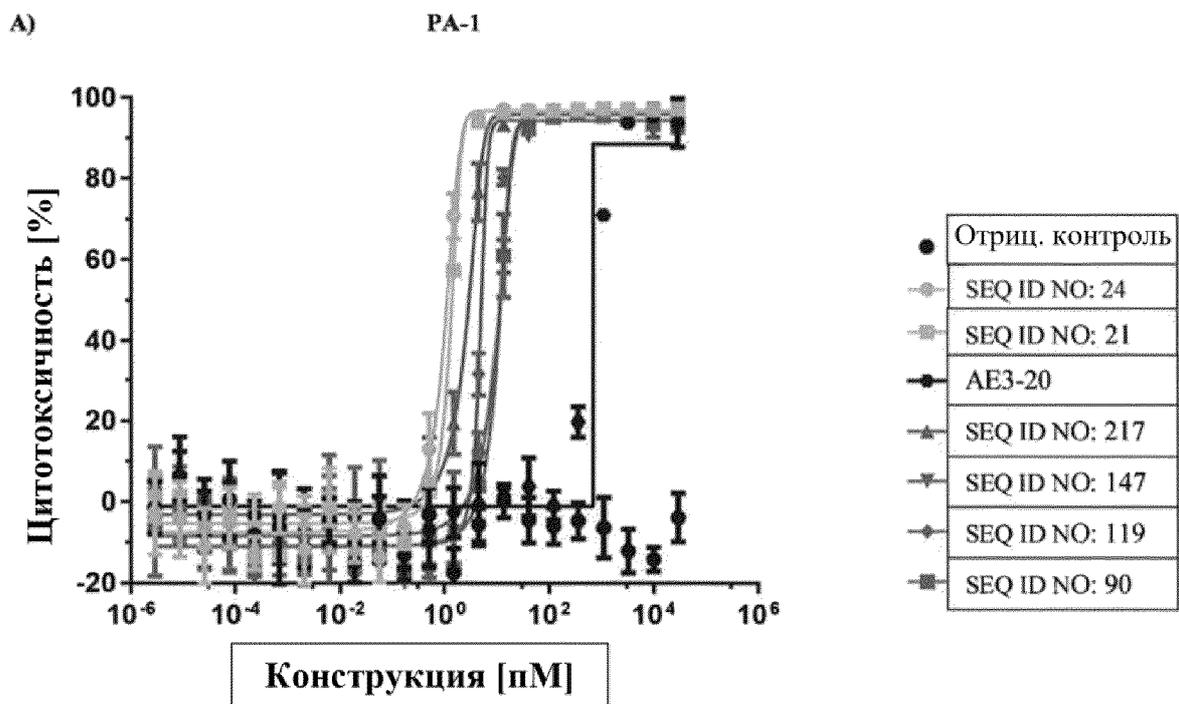
1/27

578028

Фигура 1  
(продолжение)

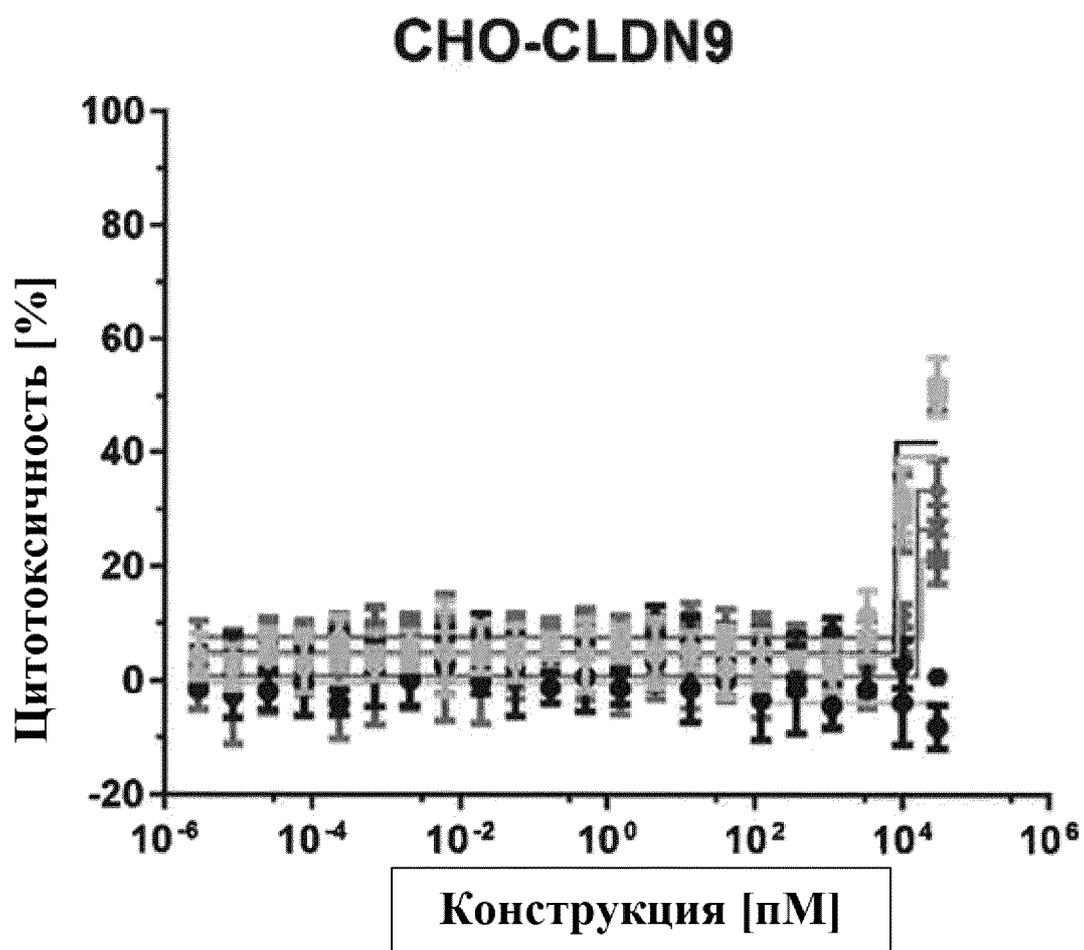


Фигура 2



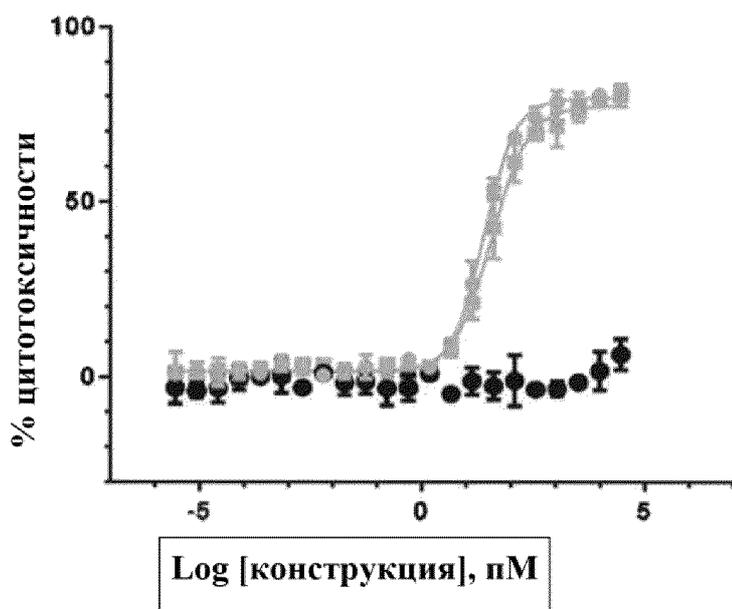
Фигура 2 (продолжение)

с)

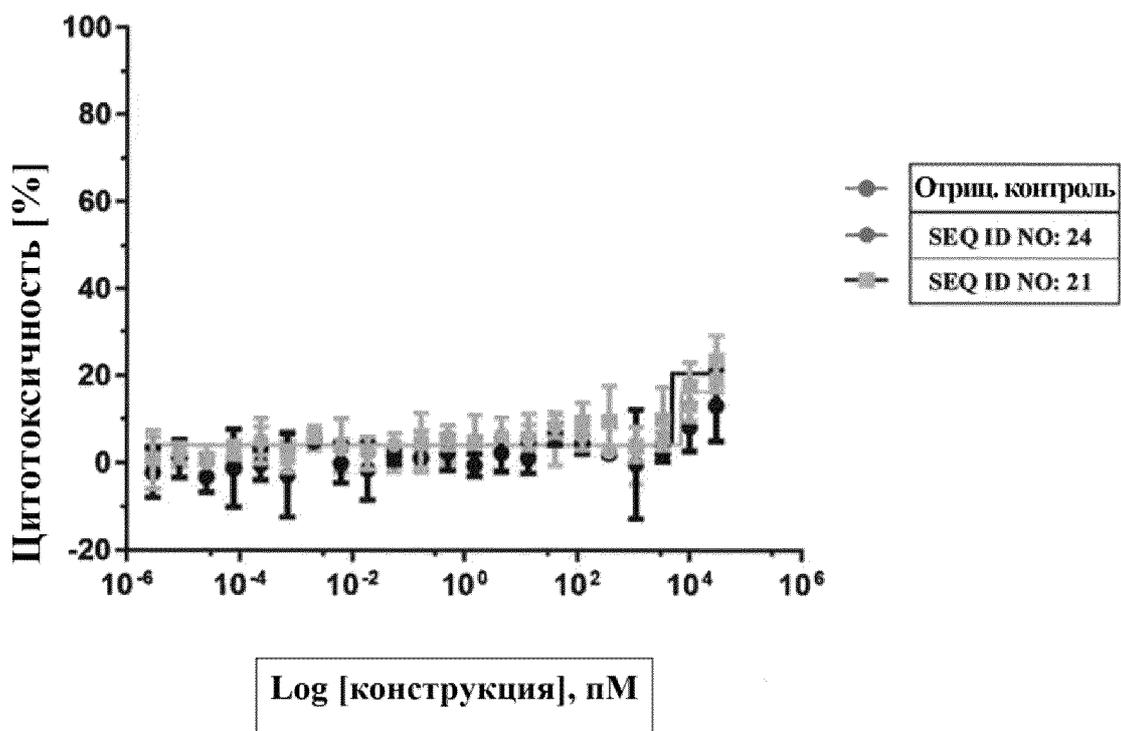


Фигура 3

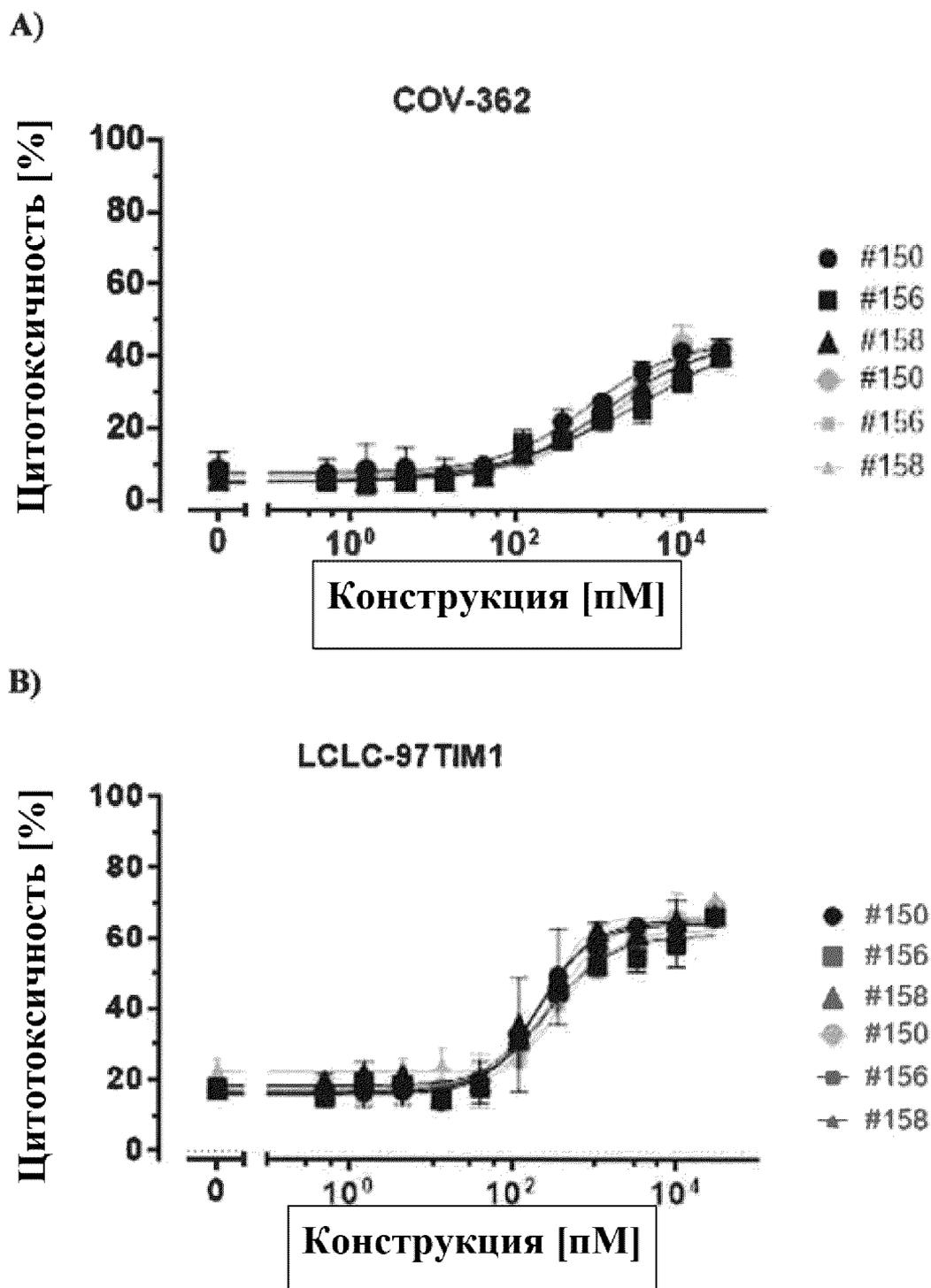
А)



В)

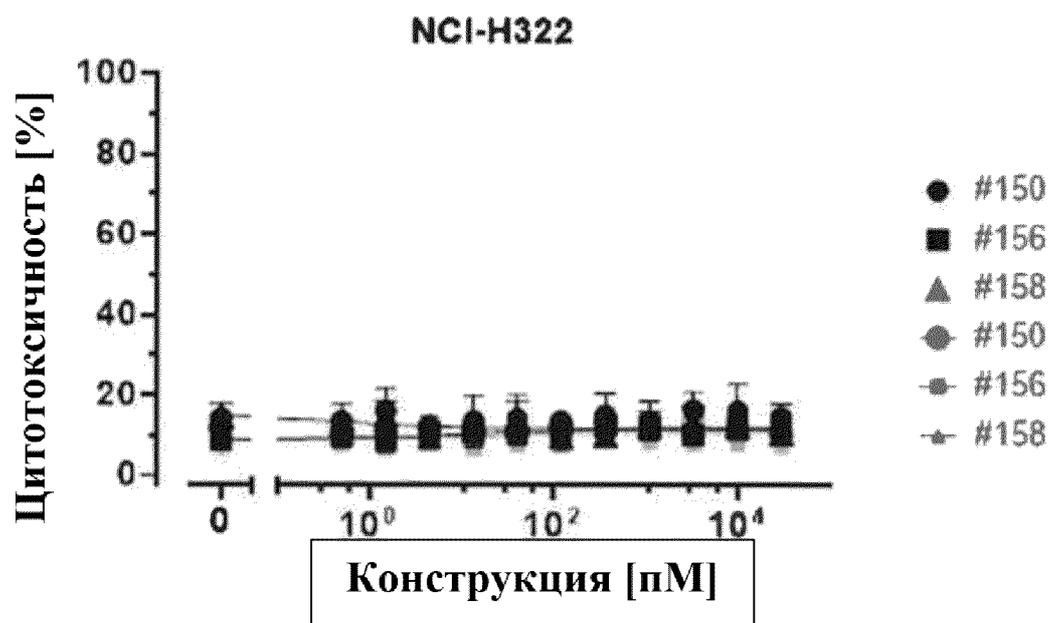


Фигура 4

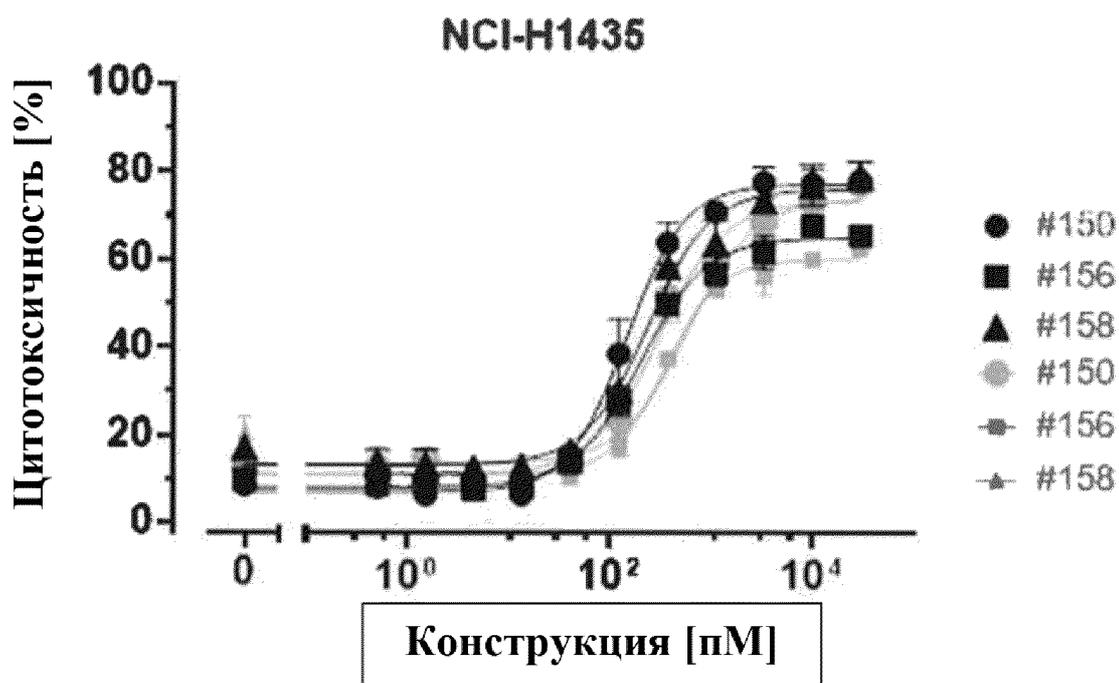


Фигура 4 (продолжение)

С)

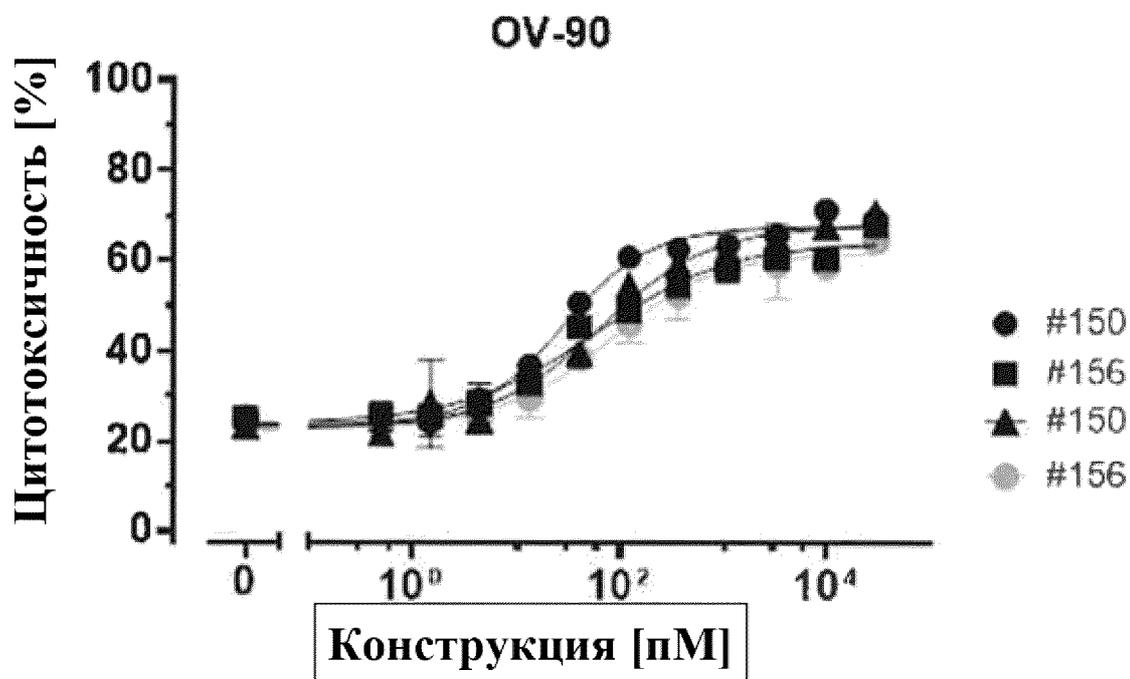


D)

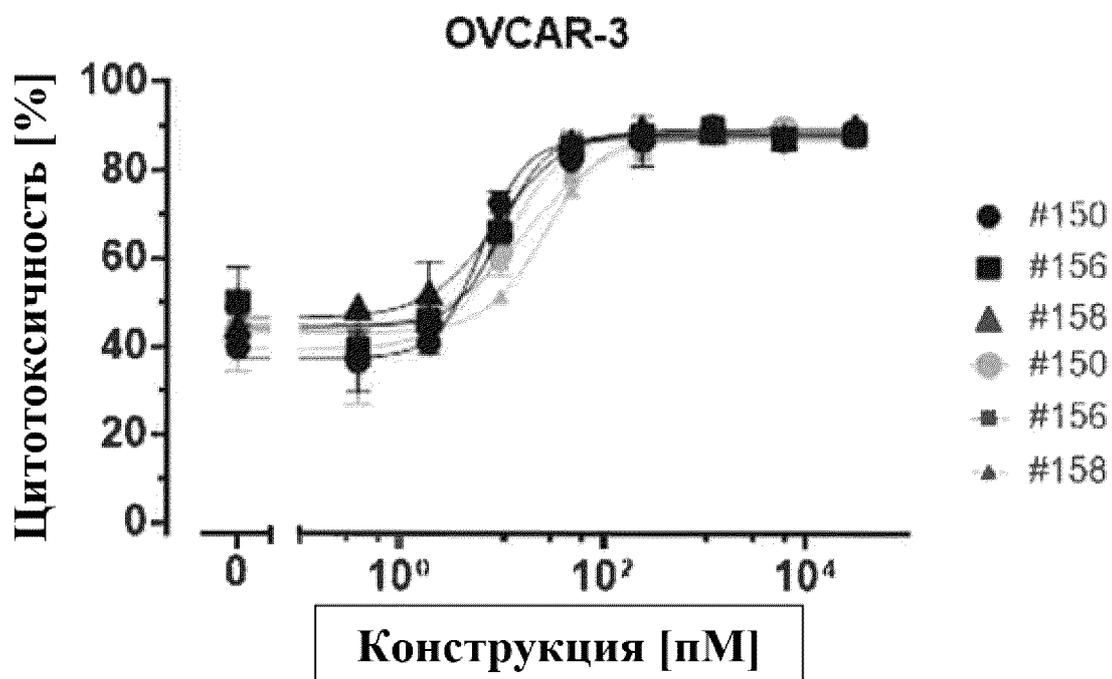


Фигура 4 (продолжение)

Е)

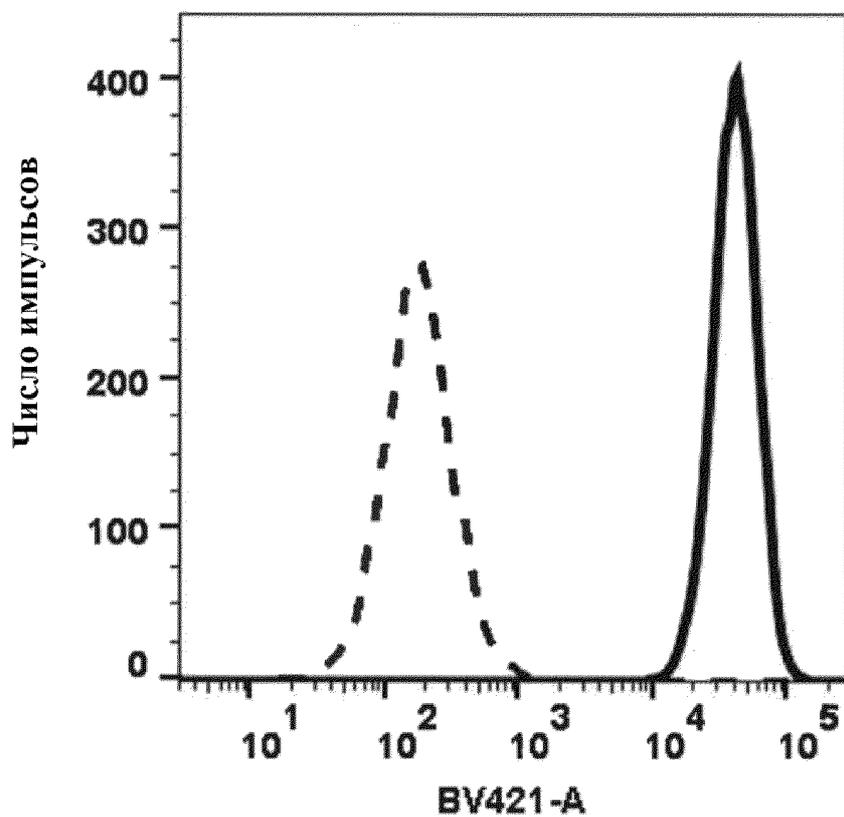


F)

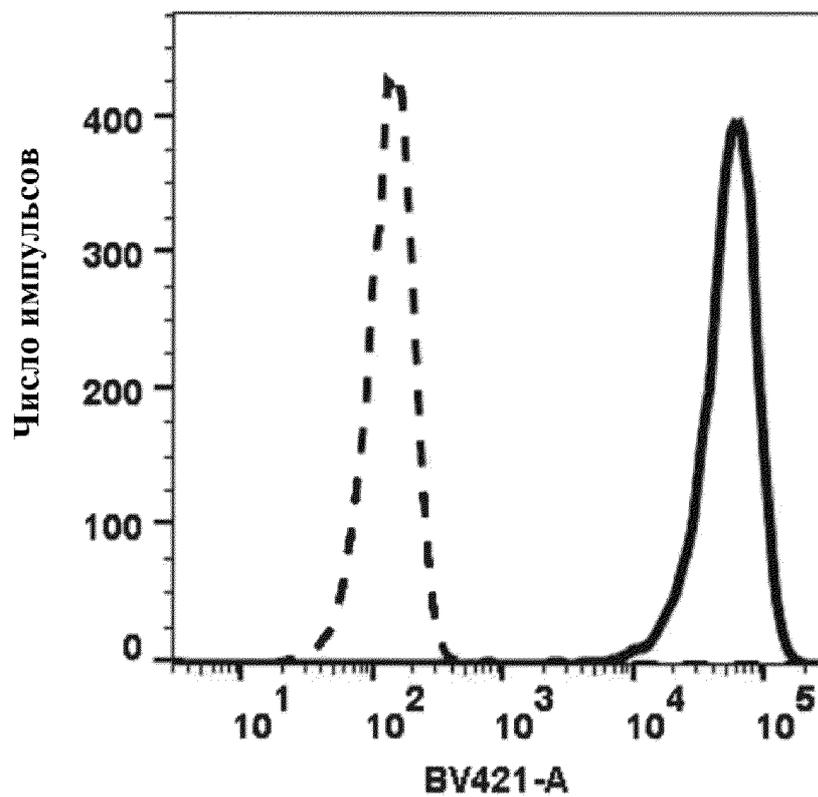


Фигура 5

А)

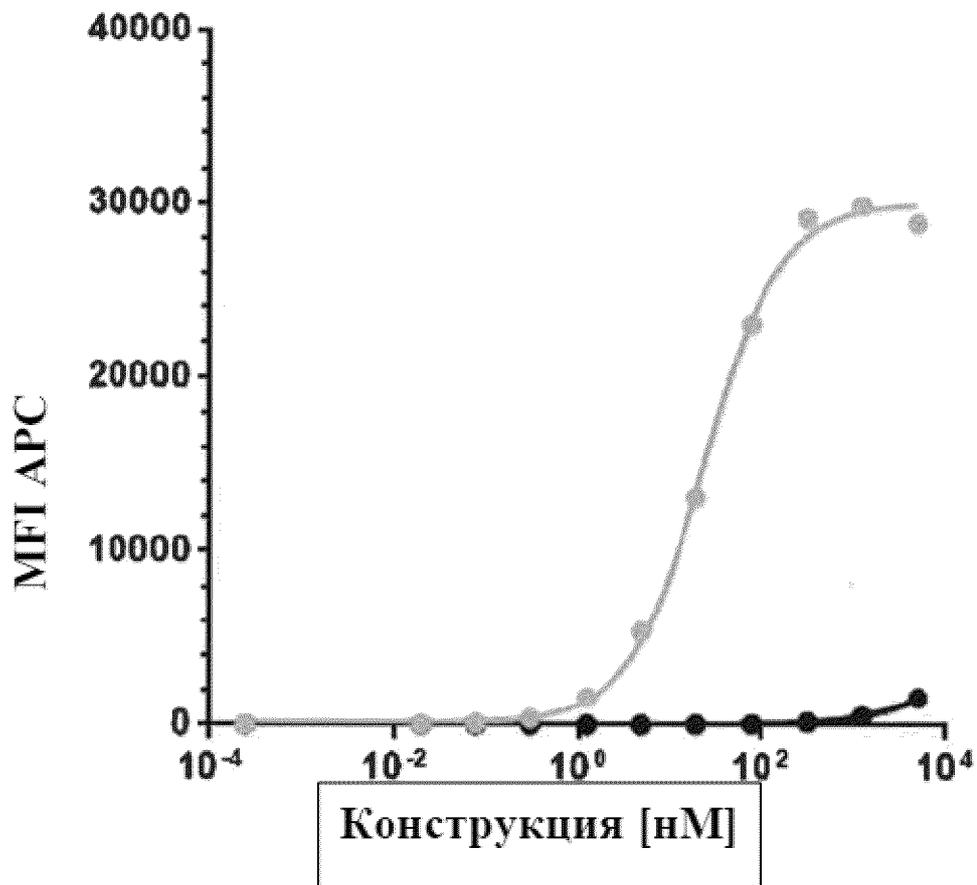


В)



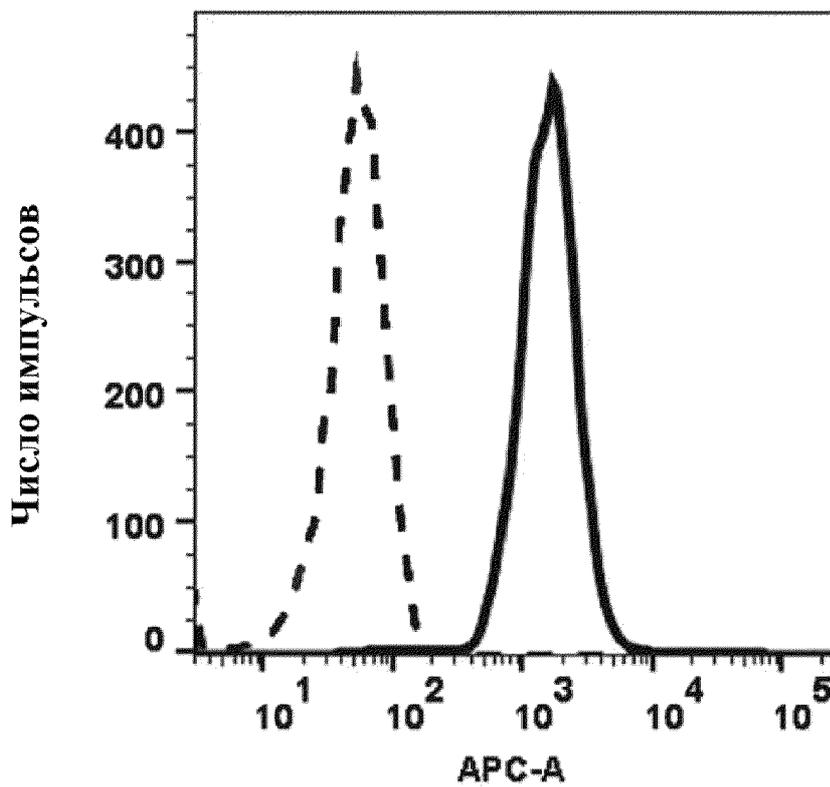
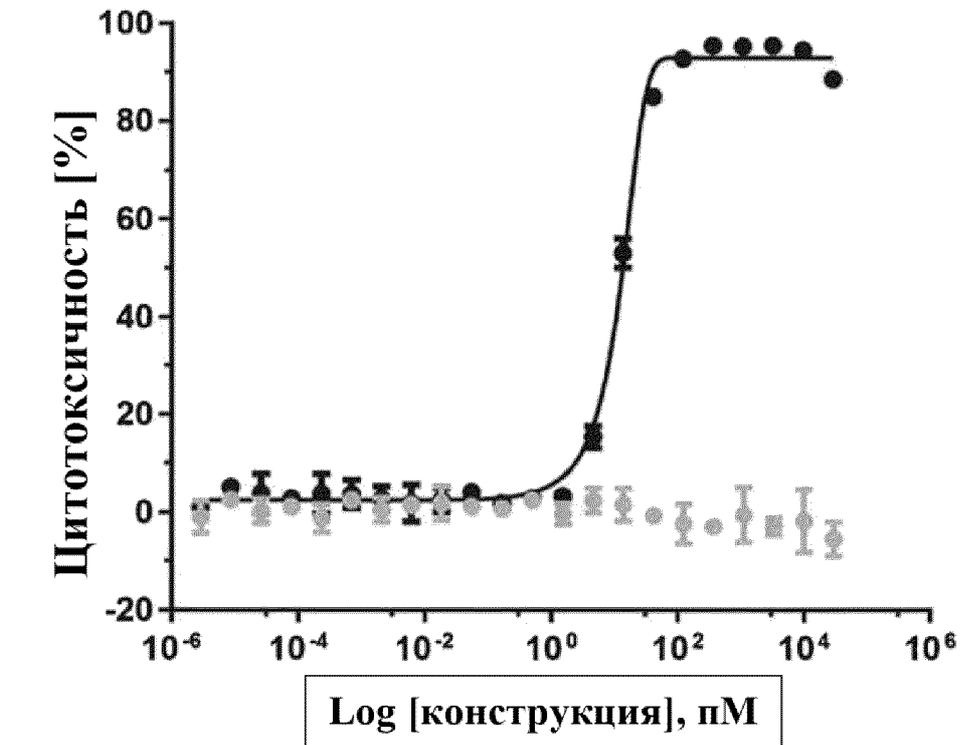
C)

- ◆ CHO-CLDN6:  $EC_{50}$  5,4 нМ
- ◆ CHO-CLDN9:  $EC_{50} > 20000$  нМ



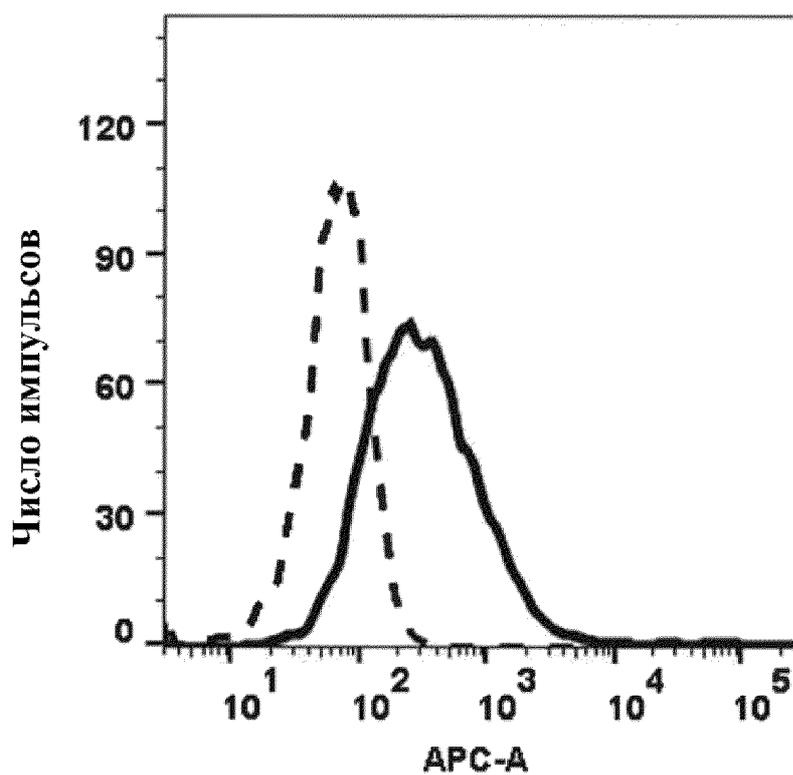
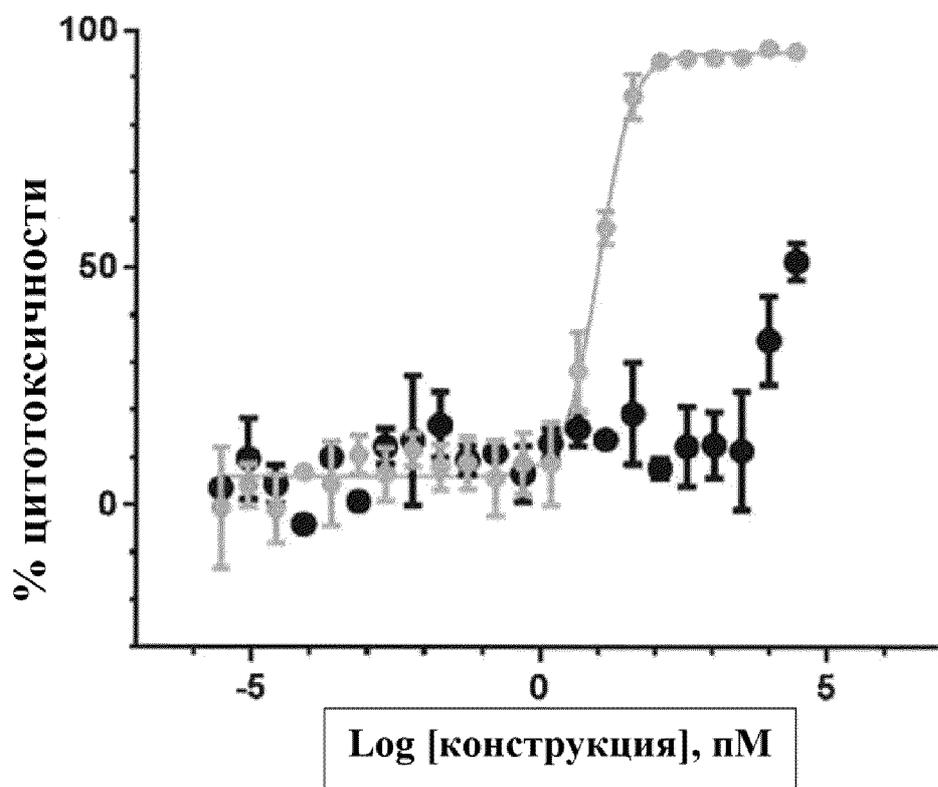
Фигура 6

А)



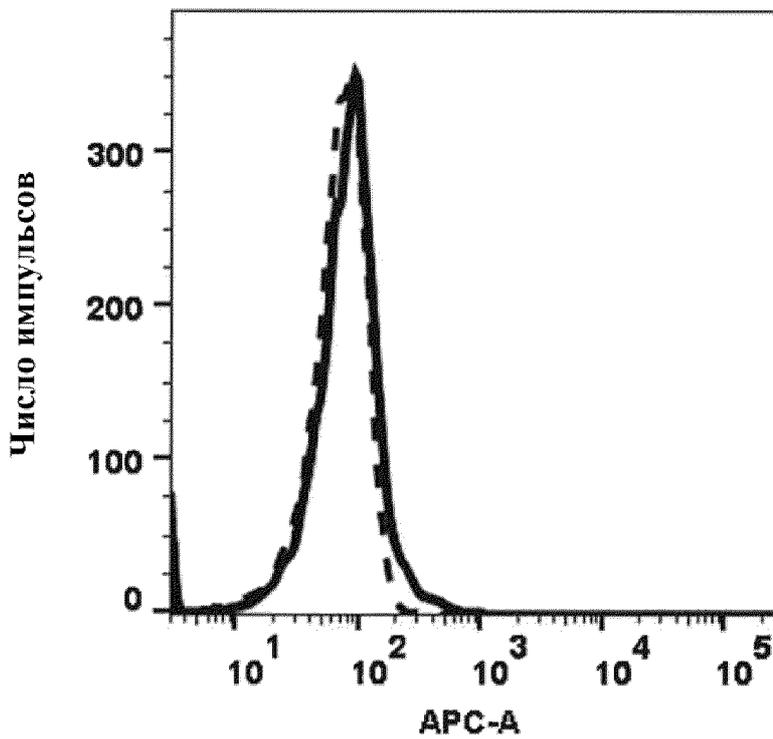
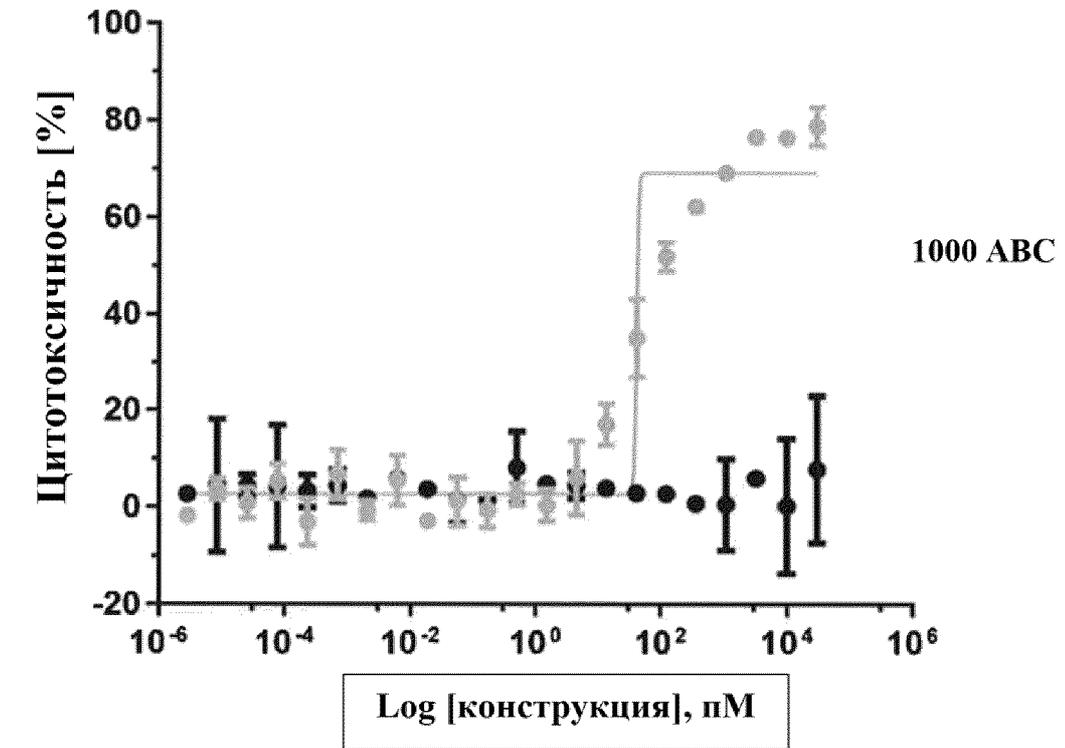
Фигура 6 (продолжение)

В)

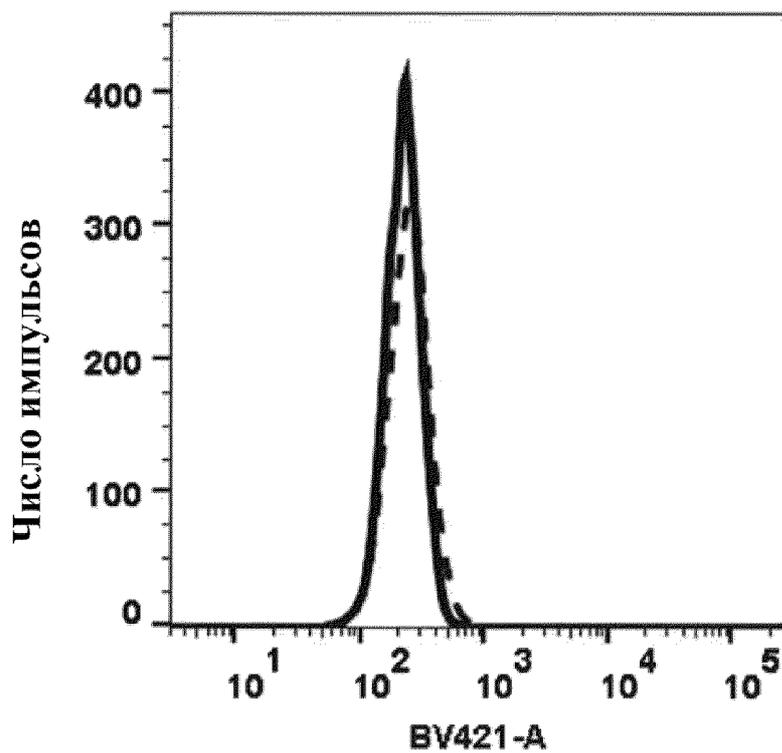
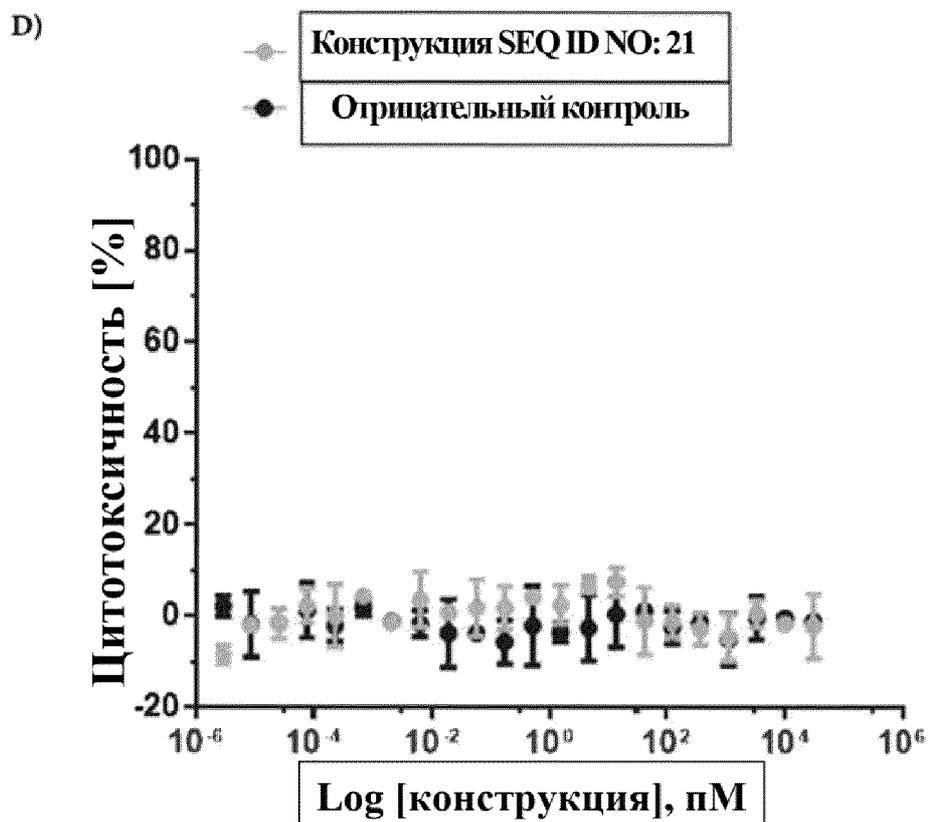


Фигура 6 (продолжение)

с)

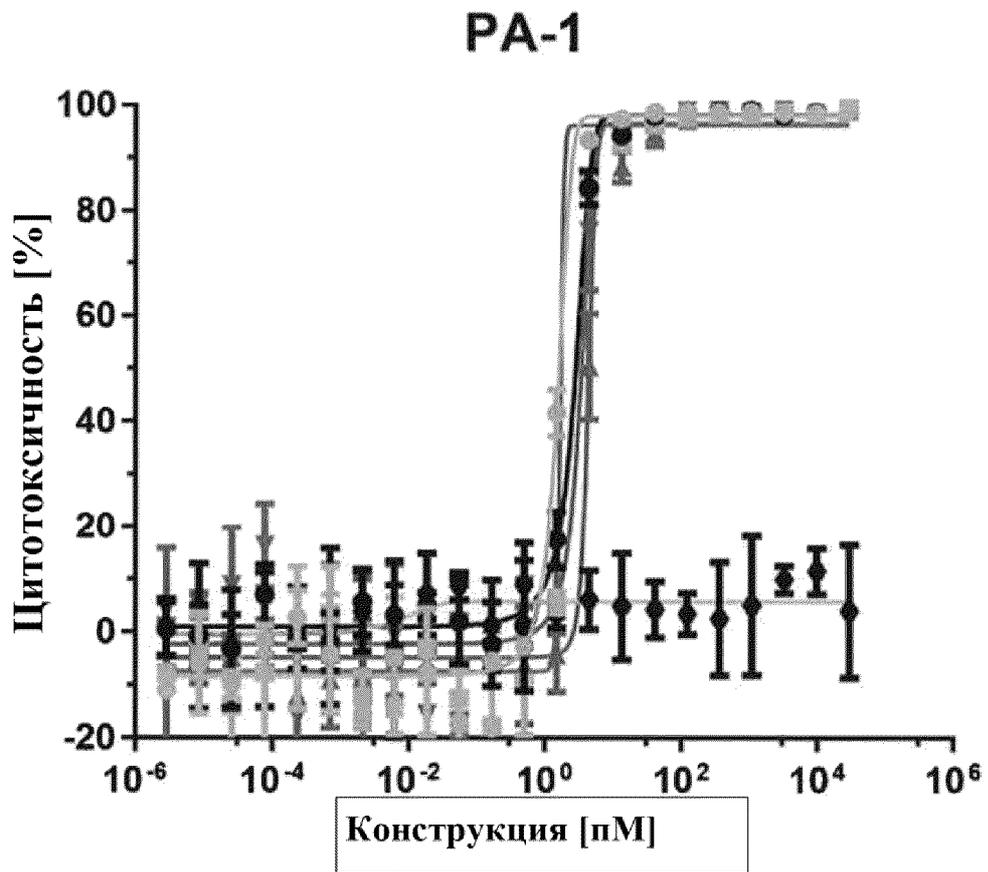


Фигура 6 (продолжение)

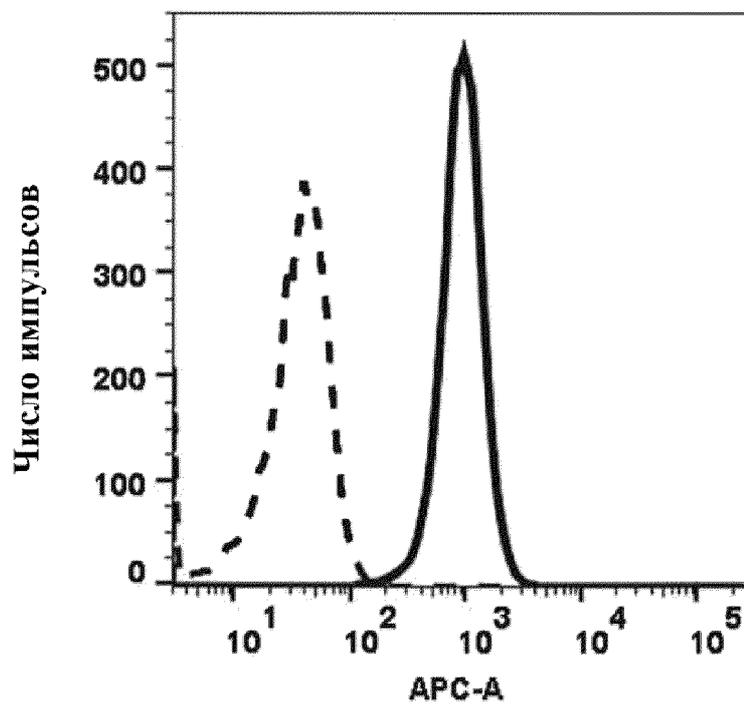


Фигура 7

А)

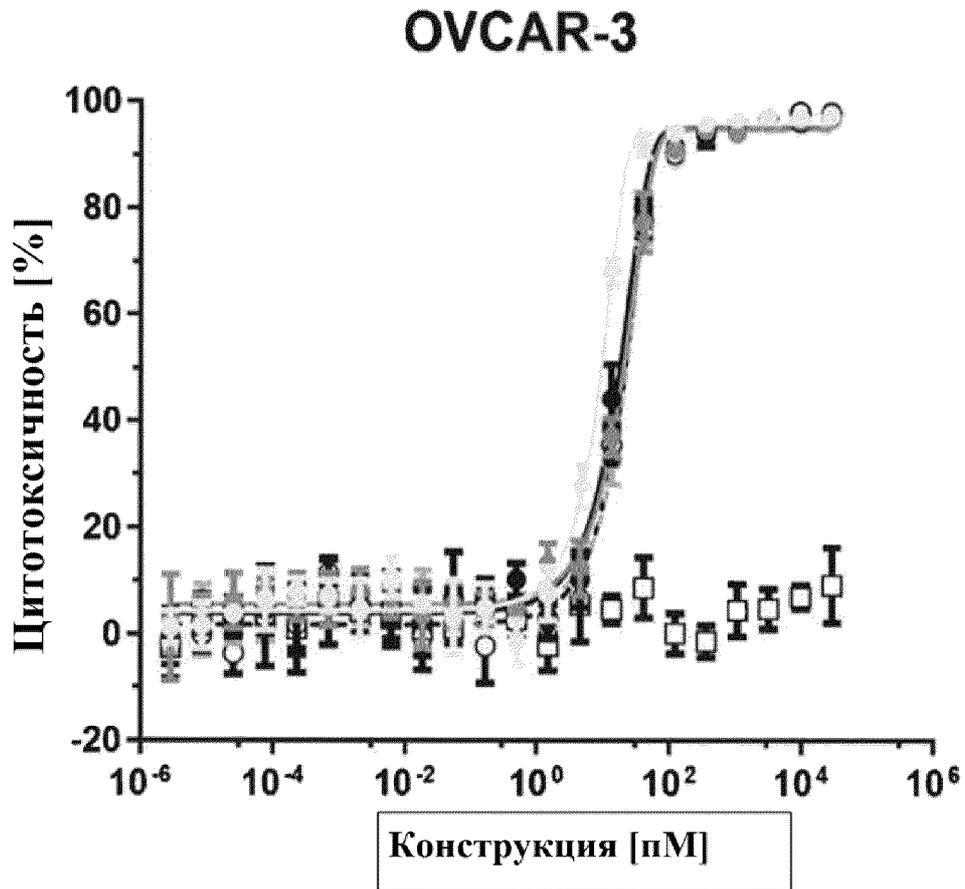


В)

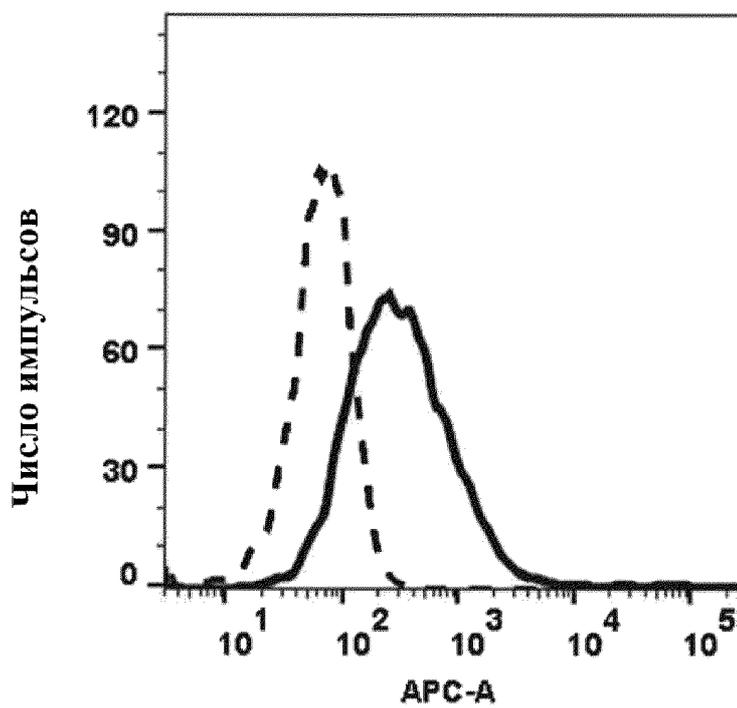


Фигура 7 (продолжение)

С)

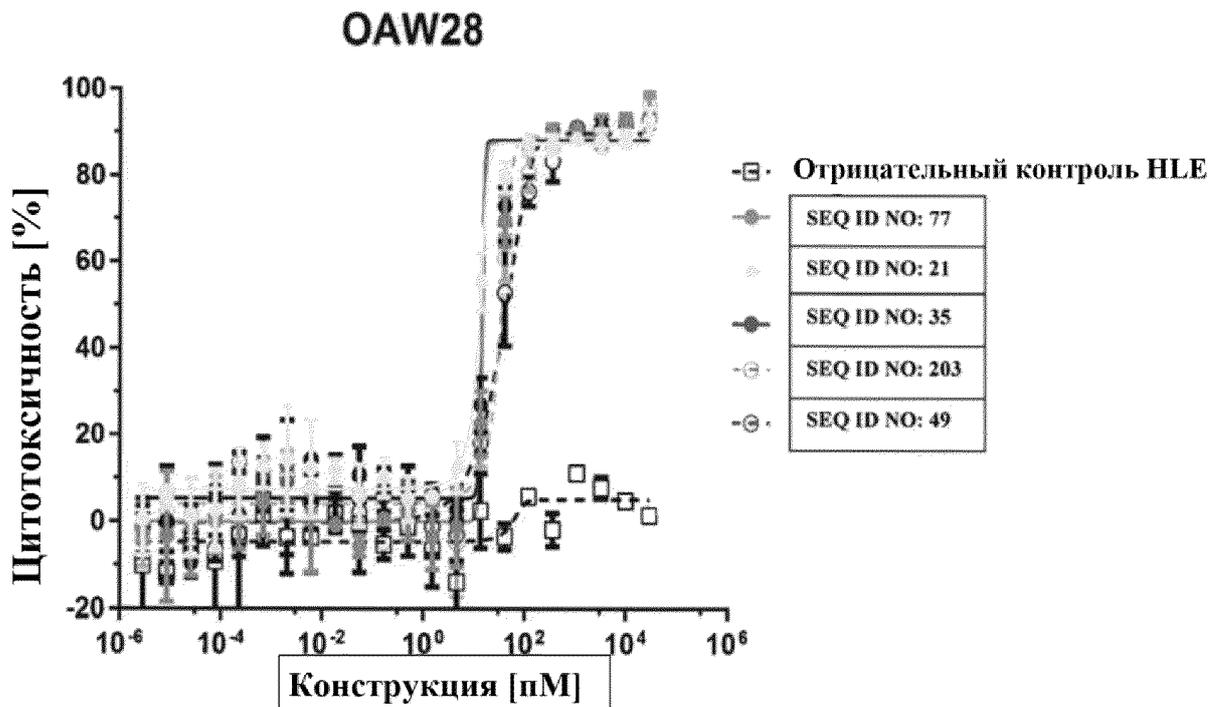


D)

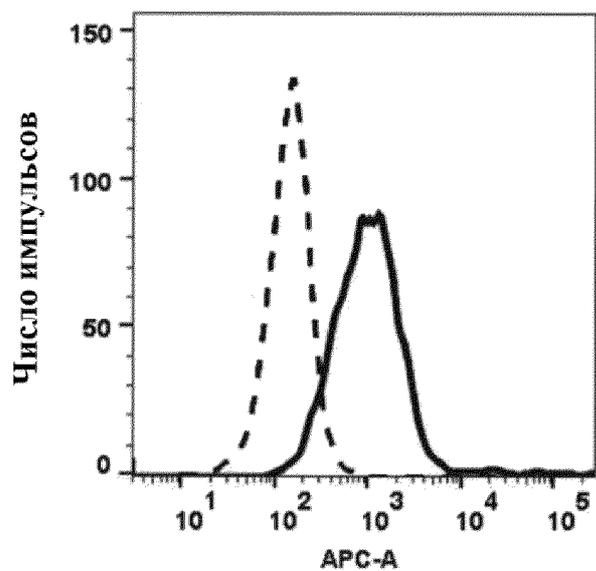


Фигура 7 (продолжение)

Е)

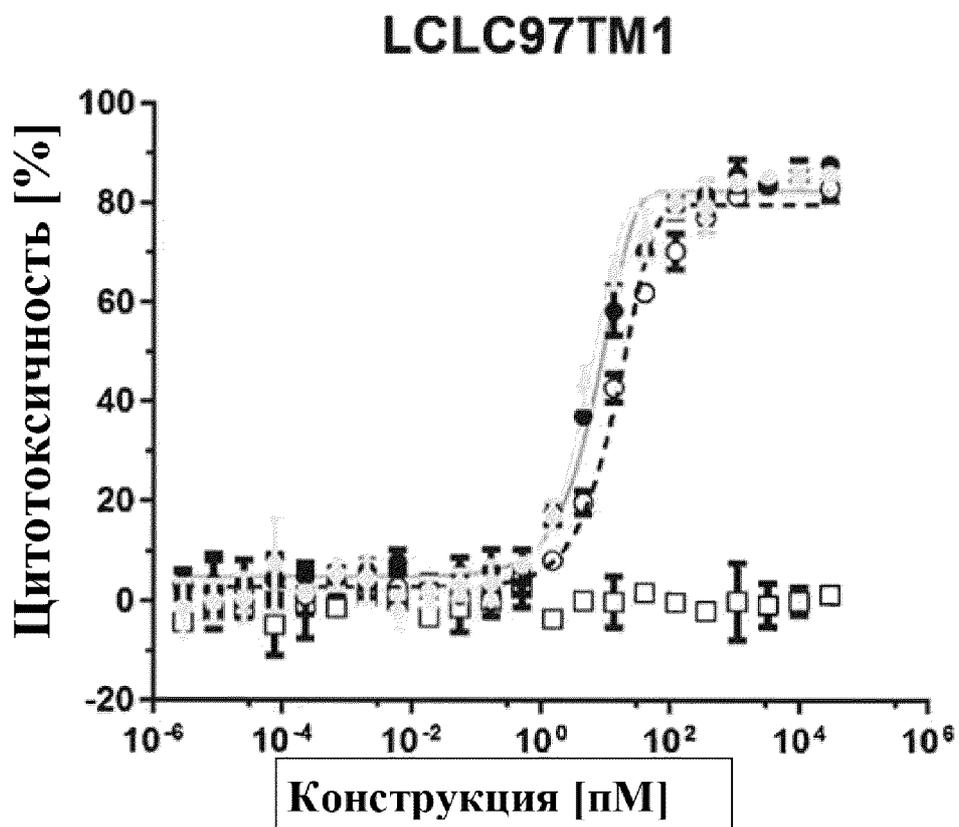


F)

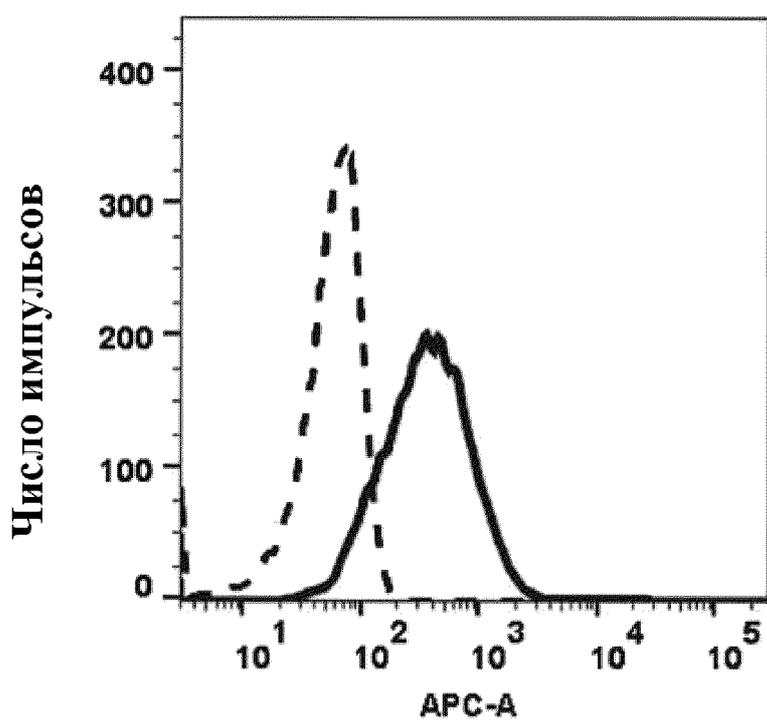


Фигура 7 (продолжение)

Г)



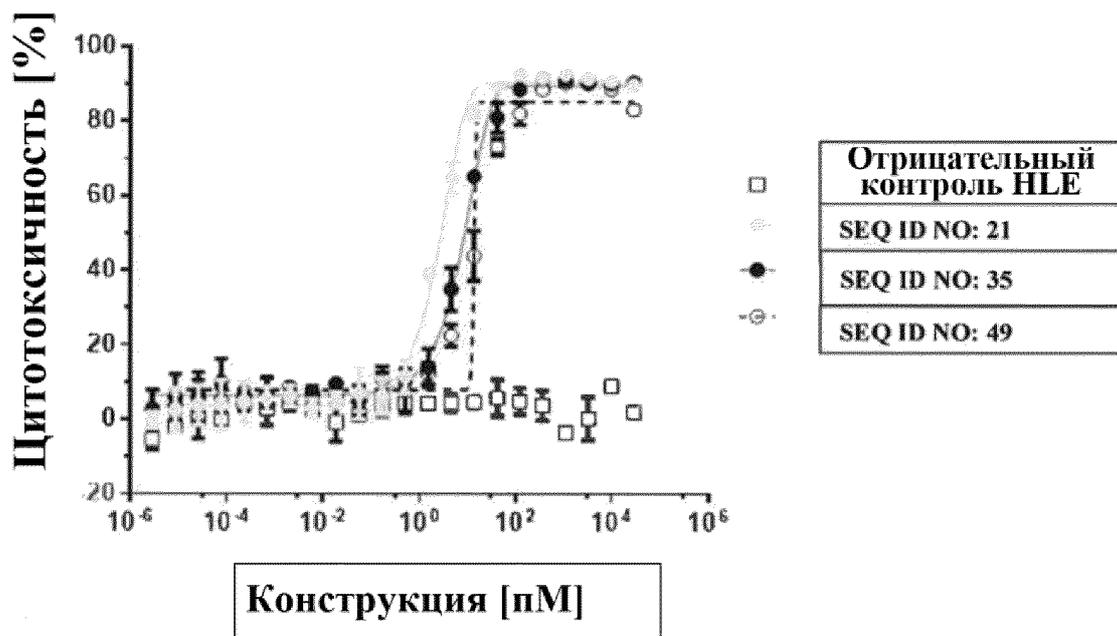
H)



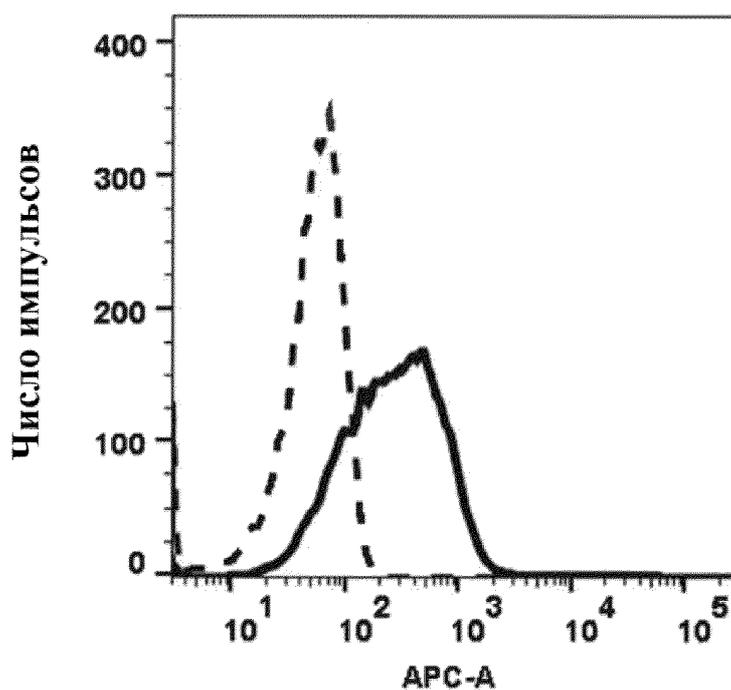
Фигура 7 (продолжение)

Д)

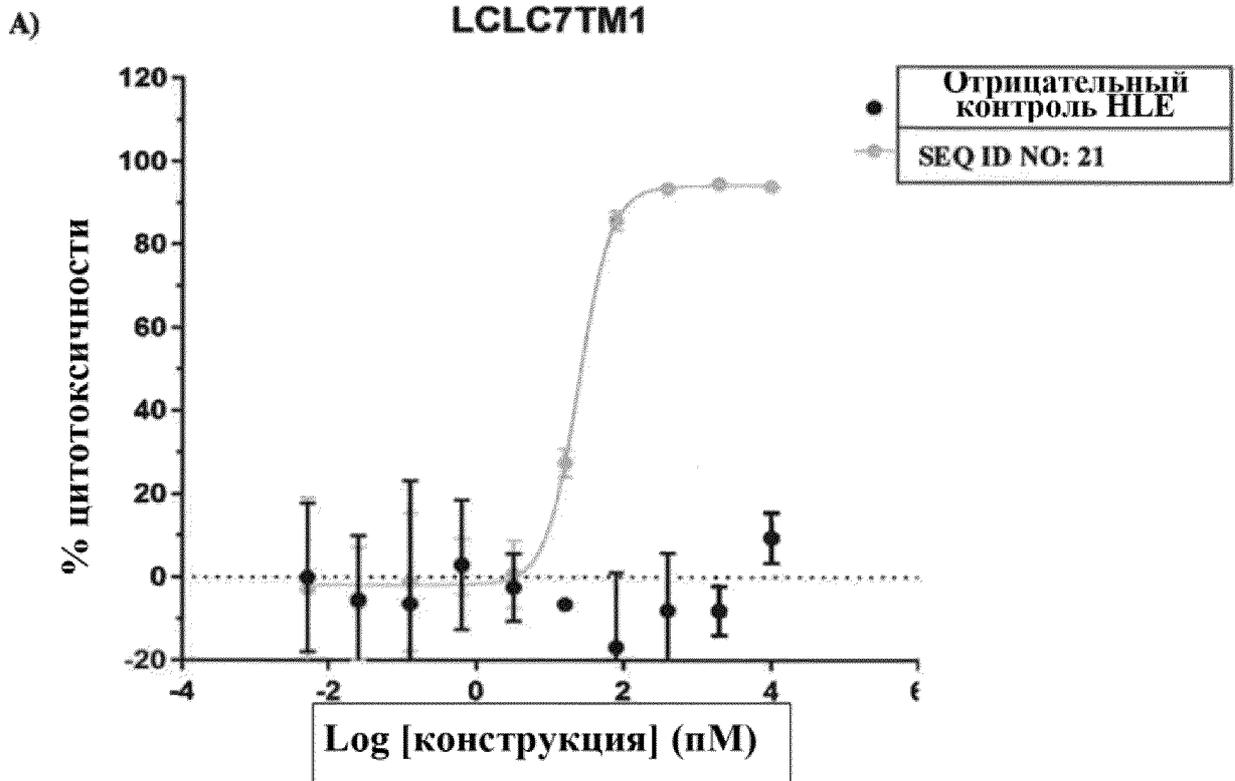
## NCI-H1435



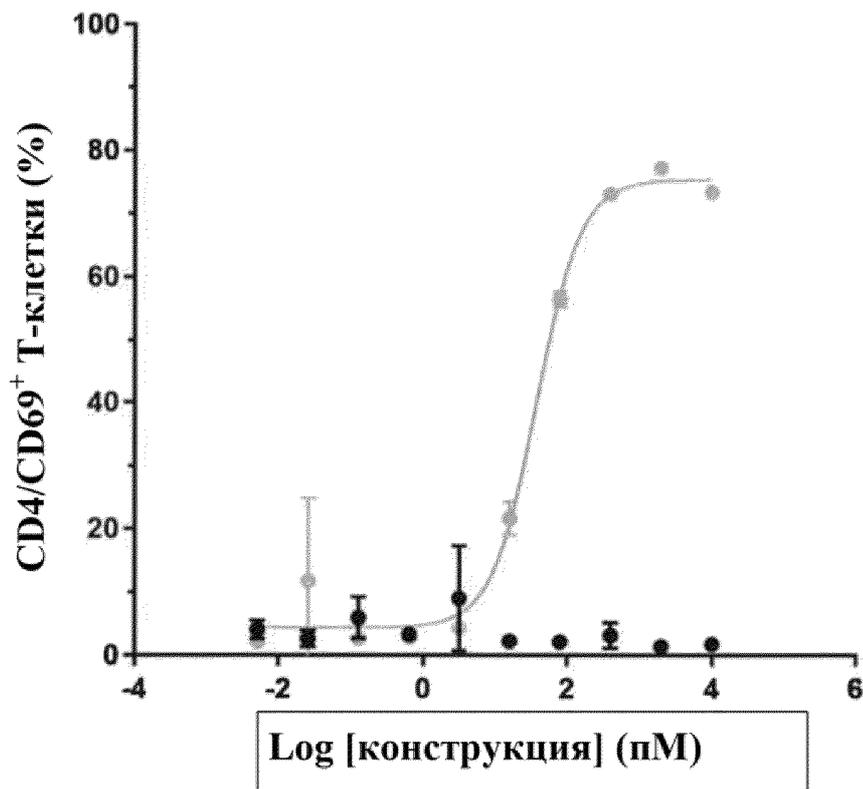
Е)



Фигура 8

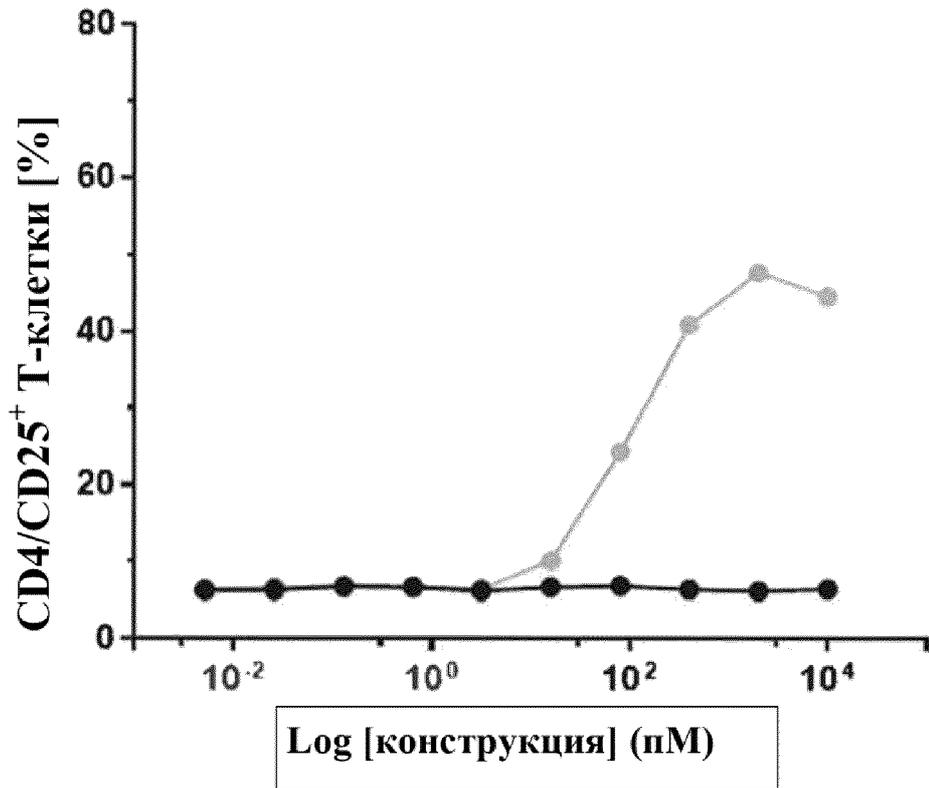


В)

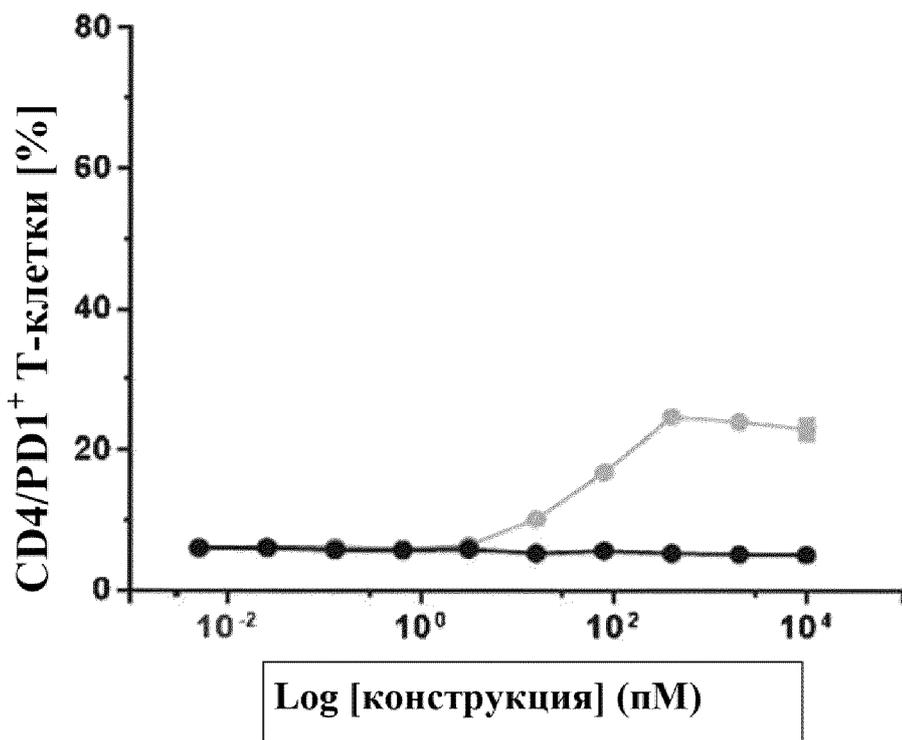


Фигура 8 (продолжение)

C)

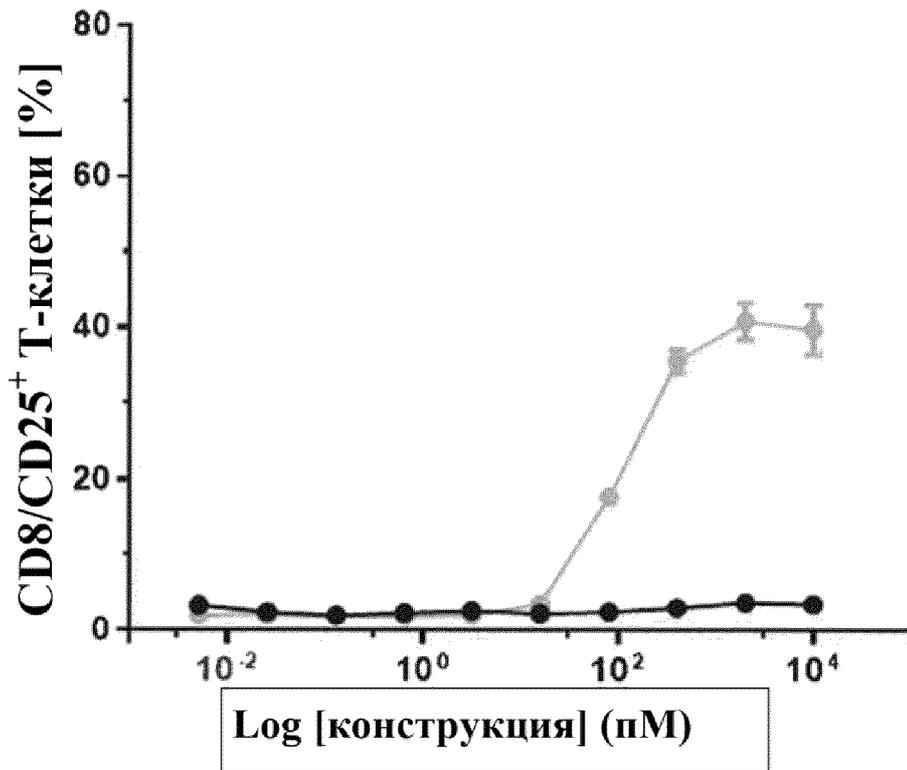


D)

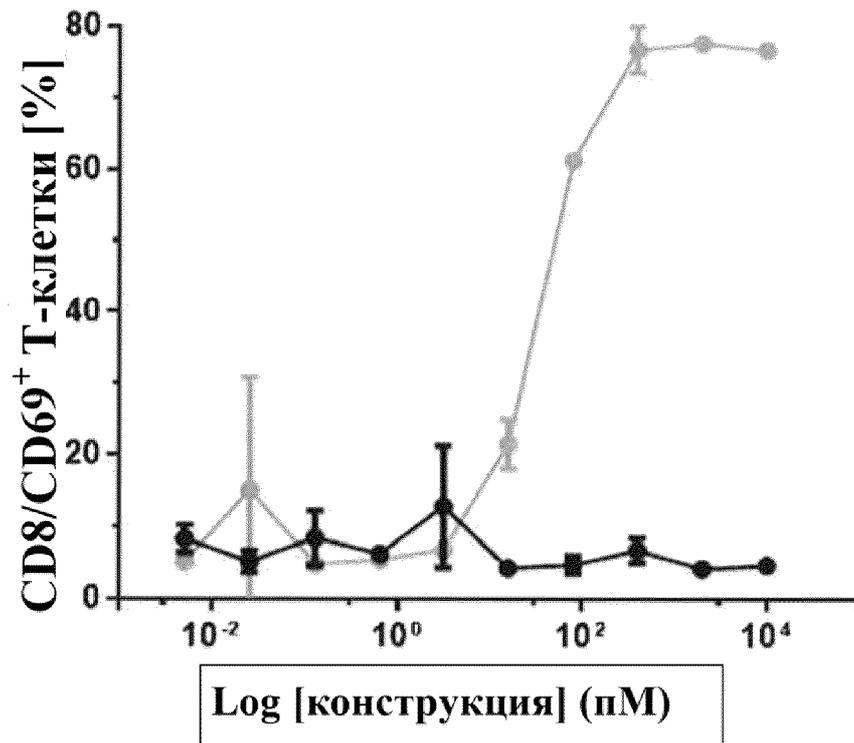


Фигура 8 (продолжение)

Е)

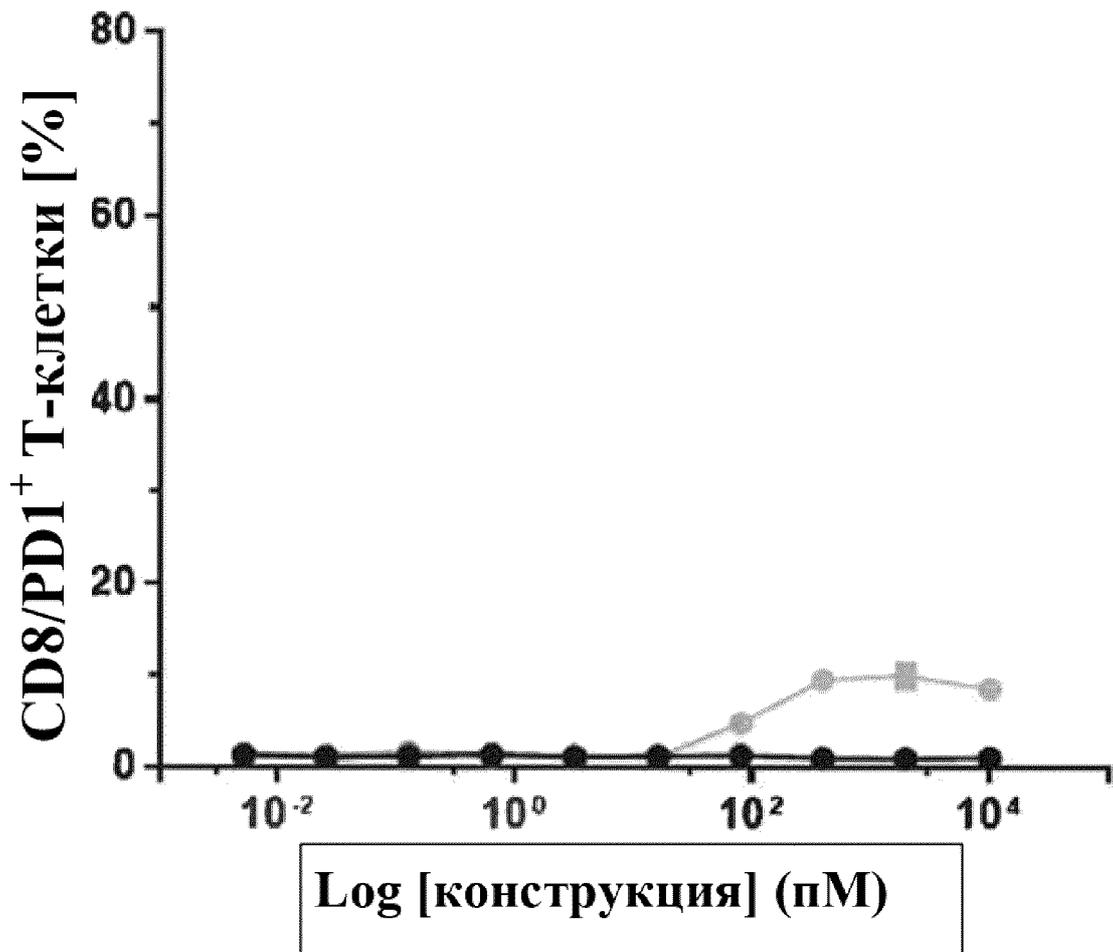


F)



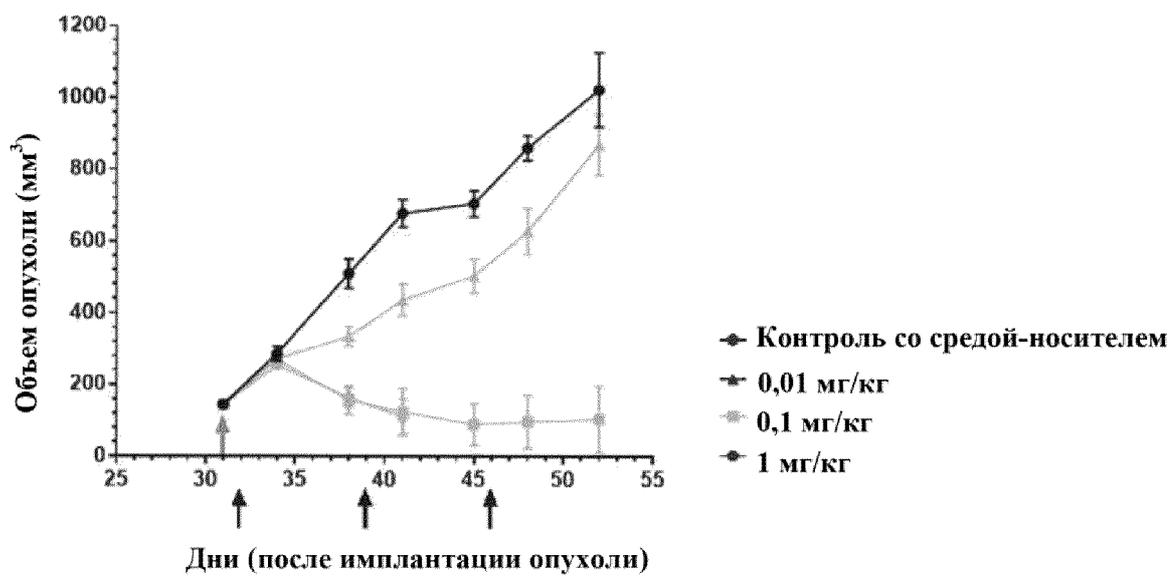
Фигура 8 (продолжение)

G)

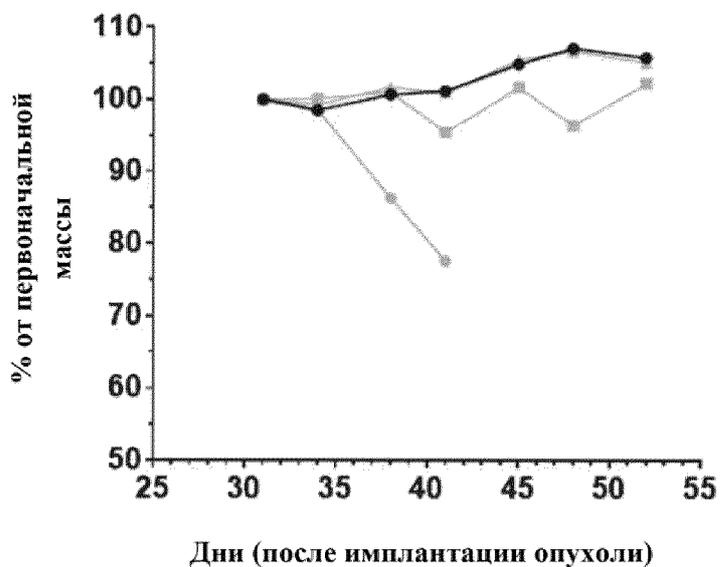


Фигура 9

## А) Объем опухоли

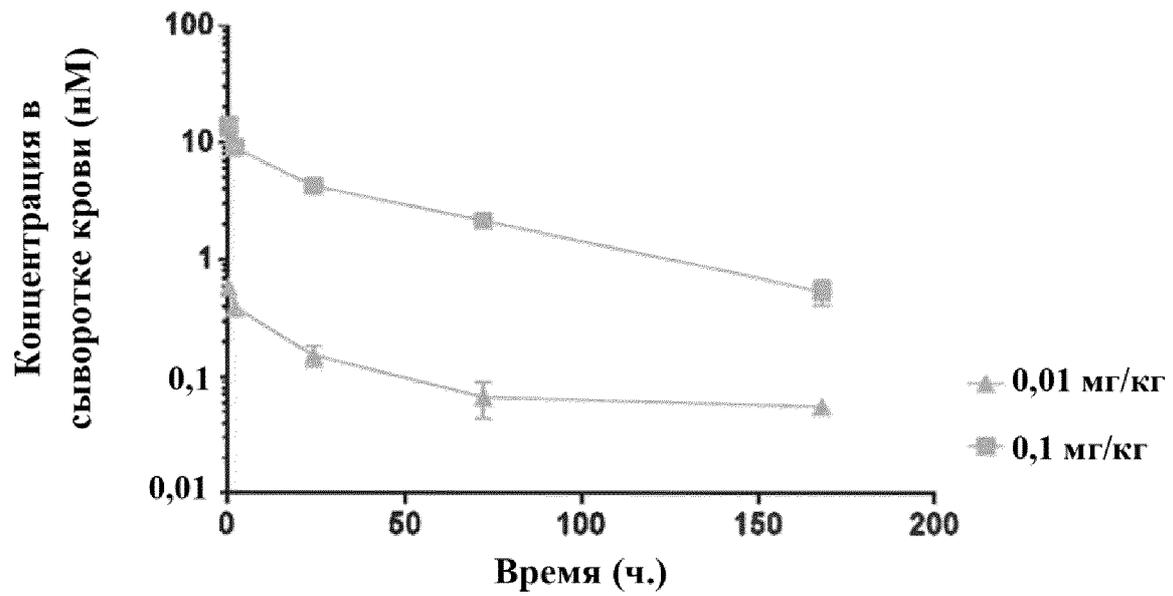


## В) Масса тела

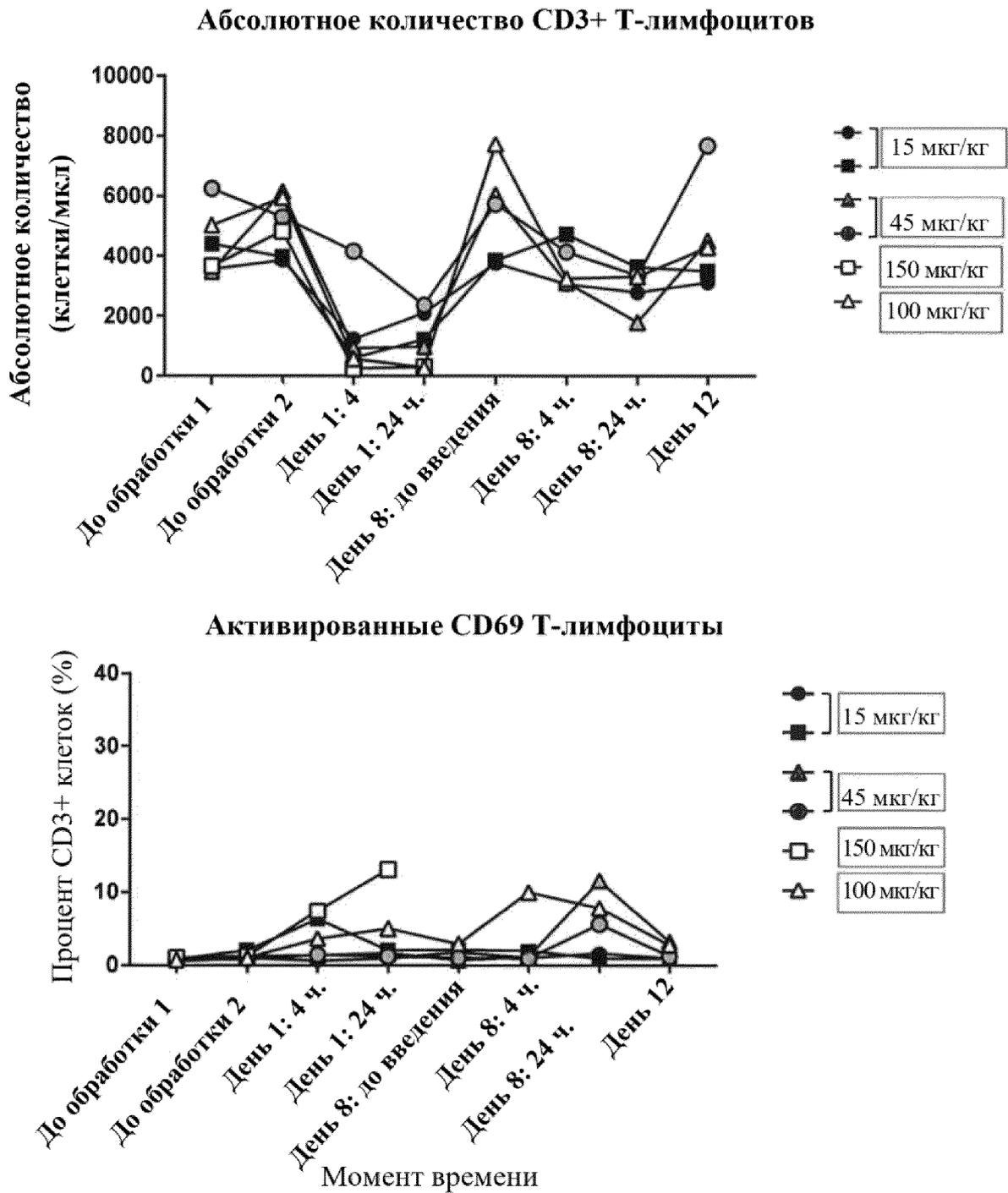


Фигура 9 (продолжение)

## С) Фармакокинетика



Фигура 10



Фигура 11

