

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391987 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.03

(51) Int. Cl. C07K 16/36 (2006.01)  
C07K 16/42 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)  
A61K 31/4162 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.07

(54) АНТИТЕЛА И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ ПЕПТИДЫ К ИНГИБИТОРАМ ФАКТОРА XIA И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/135,016; 63/148,767; 63/152,595;  
63/153,045

(72) Изобретатель:  
Люттген Джозеф М., Шнивейс  
Люмель, Рейкстро Джинжер Чао,  
Террагни Кристина, Дилгер Эндрю  
Карл, Пинкни Джейсон Роберт,  
Шерифф Стивен, Киш Кевин, Ан  
Йонгми, Эвинг Уильям Р., Кристек  
Джр. Стэнли Ричард, Ямнюк Аарон  
Пол (US)

(32) 2021.01.08; 2021.02.12; 2021.02.23;  
2021.02.24

(33) US

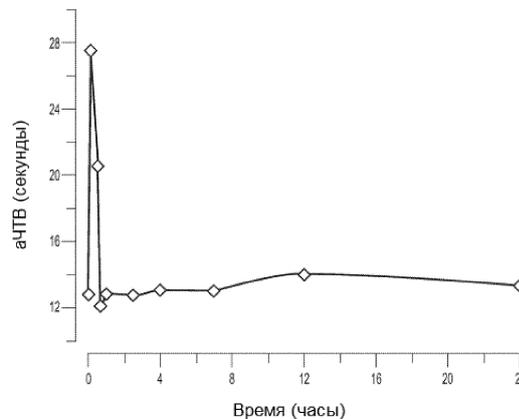
(86) PCT/US2022/011669

(87) WO 2022/150624 2022.07.14

(71) Заявитель:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US); ЯНССЕН  
ФАРМАСЬЮТИКА НВ (BE)

(74) Представитель:  
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Строкова О.В., Угрюмов В.М.,  
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.  
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым антигенсвязывающим пептидам, таким как антитело или фрагмент антитела, которые специфически связываются с селективными ингибиторами FXIa и/или двойными ингибиторами FXIa и калликрейна плазмы. Настоящее изобретение также относится к способам снижения антитромботического эффекта действия ингибиторов FXIa путем введения субъекту фармацевтически эффективной дозы антигенсвязывающих пептидов, раскрытых в настоящем документе. Кроме того, настоящее изобретение относится к реагентам для обнаружения и способам определения уровня ингибиторов FXIa в биологическом образце.



202391987 A1

202391987

A1

# АНТИТЕЛА И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ ПЕПТИДЫ К ИНГИБИТОРАМ ФАКТОРА XIА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

## ОПИСАНИЕ

### Ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритеты предварительной заявки США с номером 63/135 016, поданной 8 января 2021 г., предварительной заявки США с номером 63/148 767, поданной 12 февраля 2021 г., предварительной заявки США с номером 63/152 595, поданной 23 февраля 2021 г., и предварительной заявки США с номером 63/153,045, поданной 24 февраля 2021 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Ссылка на перечень последовательностей

[0002] Эта заявка содержит файл с перечнем последовательностей, озаглавленный 055920-553P01US\_Sequence\_Listing.txt, размером приблизительно 316 130 байт, созданный 23 декабря 2020 г., который был представлен в электронном виде в формате ASCII и включен в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Тромбоэмболические заболевания остаются ведущей причиной смерти в развитых странах, несмотря на доступность антикоагулянтов, таких как дабигатран, аликсабан, ривароксабан, варфарин (КУМАДИН®), гепарин, низкомолекулярные гепарины (НМГ), синтетические пентасахариды и антиагреганты, такие как аспирин и клопидогрел (ПЛАВИКС®). Открытие и разработка безопасных и эффективных пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения широкого спектра тромбоэмболических заболеваний остается важной задачей. Один из подходов заключается в снижении образования тромбина за счет ингибирования фактора свертывания крови XIa (FXIa). FXIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, участвующую в регуляции свертывания крови, которая иницируется *in vivo* путем связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Образовавшийся комплекс TF:FVIIa активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к выработке фактора Xa (FXa). Образующийся FXa катализирует превращение протромбина в небольшое количество тромбина до того, как этот путь будет закрыт ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Процесс коагуляции далее распространяется посредством обратной активации факторов V,

VIII и XI каталитическим количеством тромбина. Возникающий в результате взрыв тромбина превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется, образуя структурный каркас сгустка крови, и активирует тромбоциты, которые являются ключевым клеточным компонентом свертывания крови. Следовательно, FXIa играет ключевую роль в распространении этой петли амплификации и, таким образом, является привлекательной мишенью для антитромботической терапии.

[0004] Прекалликреин плазмы представляет собой зимоген трипсиноподобной сериновой протеазы и присутствует в плазме в количестве от 35 до 50 мкг/мл. Структура аналогична фактору XI (FXI). В целом аминокислотная последовательность калликреина плазмы на 58% гомологична FXI. Калликреин плазмы, как полагают, играет роль в ряде воспалительных заболеваний. Основным ингибитором калликреина плазмы является ингибитор эстеразы серпин C1. Пациенты с генетическим дефицитом ингибитора C1-эстеразы страдают от наследственного ангионевротического отека (НАО), который приводит к периодическим отекам лица, рук, горла, желудочно-кишечного тракта и гениталий. Пузыри, образующиеся во время острых эпизодов, содержат высокие уровни калликреина плазмы, который расщепляет высокомолекулярный кининоген, высвобождая брадикинин, что приводит к увеличению проницаемости сосудов. Было показано, что лечение с использованием высокомолекулярного белкового ингибитора калликреина плазмы эффективно лечит НАО, предотвращая высвобождение брадикинина, который вызывает повышенную проницаемость сосудов.

[0005] Плазменная калликреин-кининовая система аномально развита у пациентов с выраженным диабетическим макулярным отеком. Недавно было опубликовано, что калликреин плазмы способствует дисфункции сосудов сетчатки у крыс с диабетом. Кроме того, введение ингибитора калликреина плазмы ASP-440 улучшало как проницаемость сосудов сетчатки, так и нарушения ретинального кровотока у крыс с диабетом. Таким образом, ингибитор калликреина плазмы должен быть полезен в качестве средства лечения для снижения проницаемости сосудов сетчатки, связанной с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком. Другие осложнения диабета, такие как кровоизлияние в мозг, нефропатия, кардиомиопатия и невропатия, все из которых связаны с калликреином плазмы, также могут рассматриваться как мишени для ингибитора калликреина плазмы. На сегодняшний день ни один низкомолекулярный синтетический ингибитор калликреина плазмы не одобрен для медицинского применения. Применение высокомолекулярных

белковых ингибиторов калликреина плазмы связано с риском анафилактических реакций, как это было описано для экалантида.

[0006] Новые и эффективные селективные ингибиторы FXIa или двойные ингибиторы FXIa и калликреина плазмы для лечения тромбозмболических и/или воспалительных заболеваний были предоставлены в заявке WO 2016053455A1, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Разработка этих селективных ингибиторов FXIa или двойных ингибиторов FXIa и калликреина плазмы, таких как соединения по изобретению, основана на способности достигать высокого уровня антитромботической эффективности с небольшим дополнительным риском кровотечения или без него. Однако кровотечение может возникать в очень редких клинических ситуациях, когда пациентам вводят такие ингибиторы FXIa. У людей кровотечение из-за дефицита FXI может возникать, например, после травмы, особенно в тканях с высокой фибринолитической активностью, например в ротоглотке и мочевыводящих путях.

[0007] Существуют прогемостатические подходы, включая концентраты фактора свертывания крови и рекомбинантный активированный фактор VII. Эти агенты одобрены в первую очередь для использования у пациентов с гемофилией, и они могут быть рассмотрены для лечения пациентов с кровотечением, получающих тромбин или ингибиторы FXa, когда специфический реверсивный агент недоступен. Однако эти подходы имеют протромботический риск. Таким образом, существует острая необходимость в разработке соединений, которые могут немедленно обратить антитромботический эффект этих селективных ингибиторов FXIa или двойных ингибиторов FXIa и калликреина плазмы, таких как соединения, раскрытые в настоящем документе, для применения у субъектов с серьезным кровотечением или нуждающихся в срочном хирургическом вмешательстве, без ассоциированного протромботического риска.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

[0008] Настоящее изобретение относится к новым антителам или антигенсвязывающим пептидам, которые специфически связываются с селективными ингибиторами FXIa и/или двойными ингибиторами FXIa и калликреина плазмы. Настоящее изобретение также относится к способам снижения антитромботического эффекта ингибиторов FXIa путем введения субъекту фармацевтически эффективной дозы антител или антигенсвязывающих пептидов, раскрытых в настоящем документе. Кроме того, настоящее

изобретение относится к реагентам для обнаружения и способам определения уровня ингибиторов FXIa в биологическом образце.

[0009] Конкретный вариант осуществления изобретения 1: выделенный антигенсвязывающий пептид, содержащий по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи (VH) и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи (VL), где по меньшей мере одна VH содержит по меньшей мере одно из:

(a) определяющую комплементарность область 1 VH (VH-CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12;

(b) VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13-22; или

(c) VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-28; и

при этом по меньшей мере одна VL содержит по меньшей мере одно из:

(d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29-37;

(e) VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 38-43; или

(f) VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 44-51.

[00010] Конкретный вариант осуществления изобретения 2: выделенный антигенсвязывающий пептид, содержащий:

(a) по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52-83; и

(b) по меньшей мере одну переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 84-99.

[00011] Конкретный вариант осуществления изобретения 3: выделенный антигенсвязывающий пептид, содержащий по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи (VH) и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи (VL), где VH содержит три определяющие комплементарность области (CDR): VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, и VL содержит три CDR: VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, где аминокислотные последовательности VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3 соответственно содержат последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1, 13, 23, 29, 38 и 44, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1, 14, 23, 29, 38 и 45, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1, 13, 24, 30, 38 и 45, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1, 13, 24, 29, 39 и 45, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1, 14, 25, 29, 38 и 46, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 2, 13, 26, 31, 40 и 47, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 40 и 47, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 4, 16, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 5, 15, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1, 14, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 6, 13, 24, 31, 40 и 47, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 41 и 48, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1, 14, 24, 33, 38 и 49, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1, 14, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 7, 17, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 8, 17, 24, 34, 38 и 46, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1, 17, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1, 17, 26, 35, 38 и 46, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1, 17, 24, 33, 38 и 49, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 9, 14, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 9, 14, 26, 35, 38 и 46, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 9, 17, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 9, 17, 24, 35, 38 и 46, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 9, 17, 24, 34, 38 и 46, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 9, 14, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 9, 18, 26, 35, 38 и 46, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 8, 14, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 8, 17, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 9, 19, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 9, 17, 26, 34, 38 и 46, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 10, 20, 27, 36, 42 и 50, соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 11, 21, 28, 37, 43 и 51, соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 12, 22, 26, 33, 38 и 46, соответственно;

- (hh) SEQ ID NO: 12, 17, 26, 33, 38 и 46, соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 9, 17, 26, 33, 38 и 46, соответственно; и
- (jj) варианты от (а) до (ii), где любая из аминокислотных последовательностей имеет 1, 2 или 3 консервативных аминокислотных замены.

[00012] Конкретный вариант осуществления изобретения 4: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 3, где по меньшей мере одна область VH и по меньшей мере одна область VL, соответственно, содержат аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

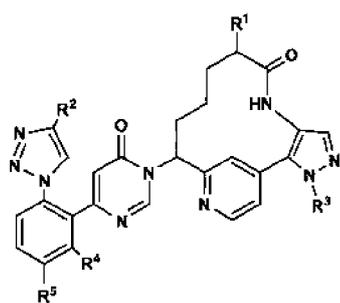
- (a) SEQ ID NO: 52 и SEQ ID NO: 84, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 85, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 54 и SEQ ID NO: 86, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 54 и SEQ ID NO: 87, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 56 и SEQ ID NO: 89, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 90, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 59 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 91, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 61 и SEQ ID NO: 89, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 92, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 93, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 94, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 66 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 66 и SEQ ID NO: 95, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 93, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 95, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 88, соответственно;

- (z) SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 95, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 94, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 72 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 95, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 94, соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 96, соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 97, соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 98, соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 99, соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 98, соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 82 и SEQ ID NO: 99, соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 98, соответственно; и
- (pp) варианты от (a) до (oo), содержащие 1, 2, 3 или 4 консервативные аминокислотные замены.

[00013] Конкретный вариант осуществления изобретения 5: выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых спарена с одной переменной областью легкой цепи.

[00014] Конкретный вариант осуществления изобретения 6: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 5, дополнительно содержащий полипептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 196-199.

[00015] Конкретный вариант осуществления изобретения 7: выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением, представленным формулой (I):



(I)

или его стереоизомером или таутомером, где:

$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

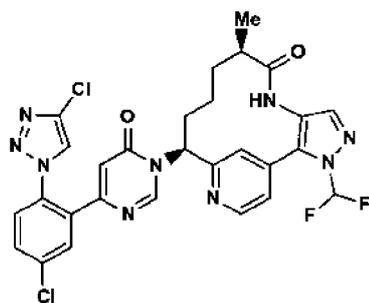
$R^2$  независимо выбран из F, Cl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_3$ ;

$R^3$  независимо выбран из  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  и  $CH_3$ ;

$R^4$  представляет собой H; и

$R^5$  независимо выбран из F и Cl.

[00016] Конкретный вариант осуществления изобретения 8: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 7, где соединение имеет формулу (II):



(II).

[00017] Конкретный вариант осуществления изобретения 9: выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предыдущих вариантов осуществления, представляющий собой антитело.

[00018] Конкретный вариант осуществления изобретения 10: выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный антигенсвязывающий пептид представляет собой Fab, Fab',  $F(ab')_2$ , Fd, одноцепочечный Fv или scFv, дисульфид-связанный Fv, домен V-NAR, IgNar, внутритело, IgGACH2, минитело,  $F(ab')_3$ , тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab,  $mAb^2$ ,  $(scFv)_2$ , scFv-Fc или тандемный Fab.

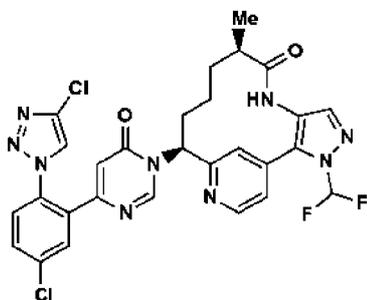
[00019] Конкретный вариант осуществления изобретения 11: выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 160, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 160, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 102 и SEQ ID NO: 161, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 161, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 166, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 166, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 167, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 167, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 119 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 168, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 168, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

- (ee) SEQ ID NO: 122 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 131 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 142 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 146 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

- (lll) SEQ ID NO: 147 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (mmm) SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (nnn) SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (ooo) SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 170, соответственно;  
 (ppp) SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 170, соответственно;  
 (qqq) SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 172, соответственно;  
 (rrr) SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 172, соответственно;  
 (sss) SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 173, соответственно;  
 (ttt) SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 173, соответственно;  
 (uuu) SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 174, соответственно;  
 (vvv) SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 174, соответственно;  
 (www) SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 175, соответственно;  
 (xxx) SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 175, соответственно;  
 (yyy) SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 174, соответственно; и  
 (zzz) SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 174, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



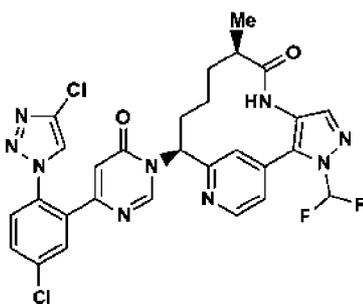
(II).

[00020] Конкретный вариант осуществления изобретения 12: выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 160, соответственно;  
 (b) SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 160, соответственно;  
 (c) SEQ ID NO: 178 и SEQ ID NO: 160, соответственно;  
 (d) SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 160, соответственно;  
 (e) SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (f) SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

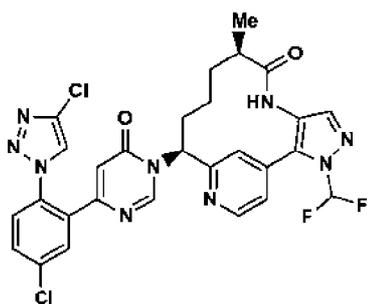
- (g) SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 183 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 186 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 187 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 186 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 187 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 190 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 161, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 193 и SEQ ID NO: 161, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 194 и SEQ ID NO: 161, соответственно; и
- (x) SEQ ID NO: 195 и SEQ ID NO: 161, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



[00021] Конкретный вариант осуществления изобретения 13: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 11, содержащий последовательности SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

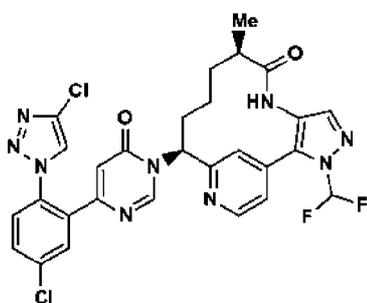
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00022] Конкретный вариант осуществления изобретения 14: выделенный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164;

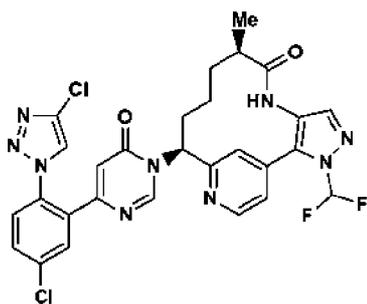
где указанный выделенный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00023] Конкретный вариант осуществления изобретения 15: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

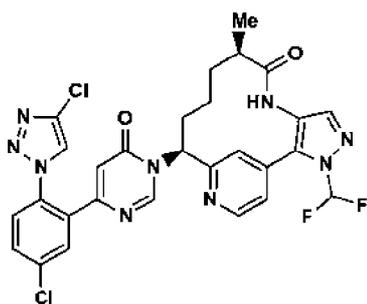
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

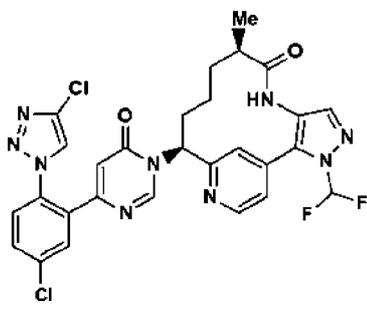
[00024] Конкретный вариант осуществления изобретения 16: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 164;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



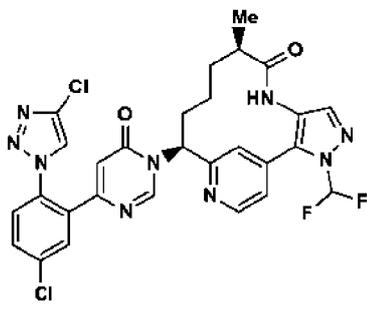
[00025] Конкретный вариант осуществления изобретения 17: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



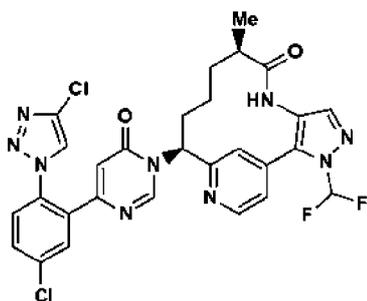
[00026] Конкретный вариант осуществления изобретения 18: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 164;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



[00027] Конкретный вариант осуществления изобретения 19: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

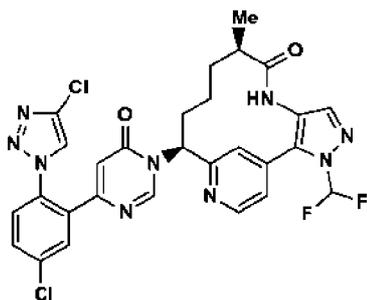
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00028] Конкретный вариант осуществления изобретения 20: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 164;

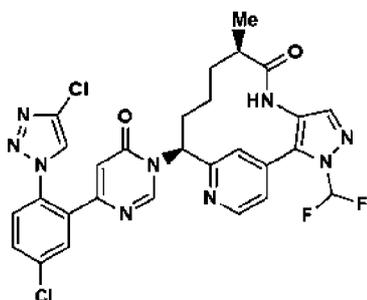
где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00029] Конкретный вариант осуществления изобретения 21: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 183 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

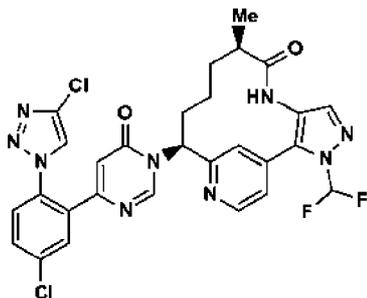
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

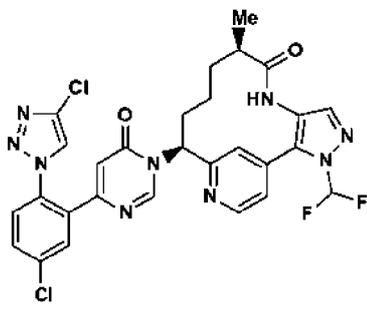
[00030] Конкретный вариант осуществления изобретения 22: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 183 и SEQ ID NO: 164;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



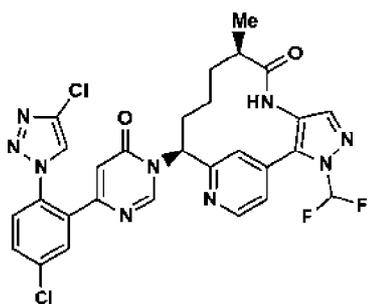
[00031] Конкретный вариант осуществления изобретения 23: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 160, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



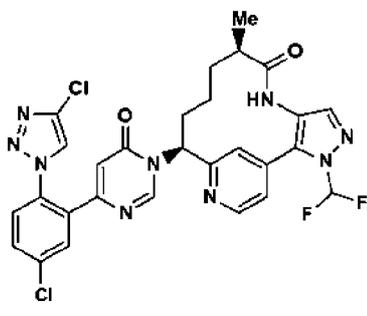
[00032] Конкретный вариант осуществления изобретения 24: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 160;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



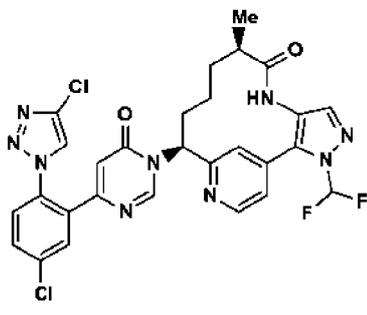
[00033] Конкретный вариант осуществления изобретения 25: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 160, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



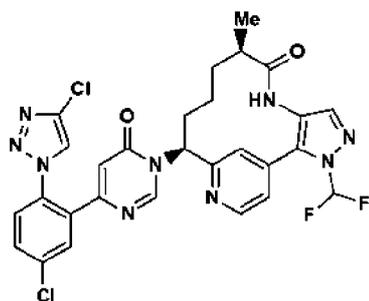
[00034] Конкретный вариант осуществления изобретения 26: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 160;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



[00035] Конкретный вариант осуществления изобретения 27: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 162, соответственно;

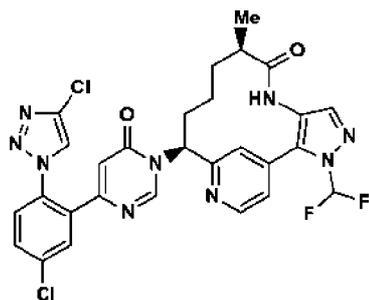
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00036] Конкретный вариант осуществления изобретения 28: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 162;

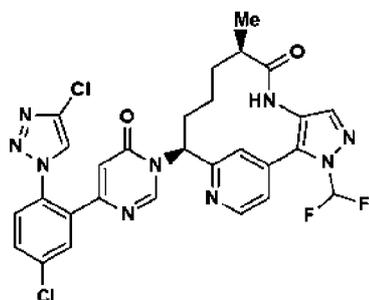
где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00037] Конкретный вариант осуществления изобретения 29: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 163, соответственно;

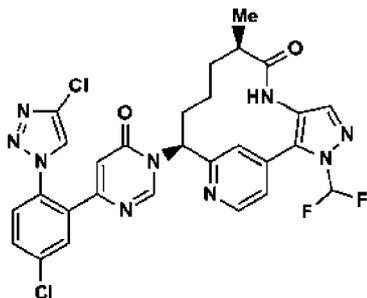
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

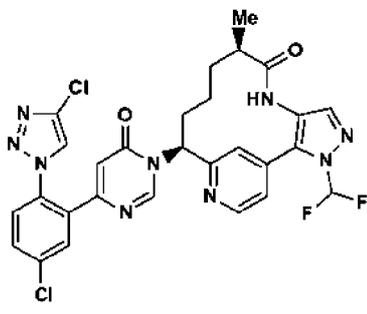
[00038] Конкретный вариант осуществления изобретения 30: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 163;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



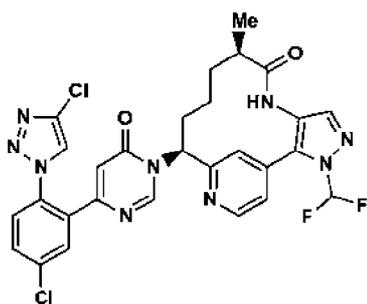
[00039] Конкретный вариант осуществления изобретения 31: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 165, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



[00040] Конкретный вариант осуществления изобретения 32: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 165;

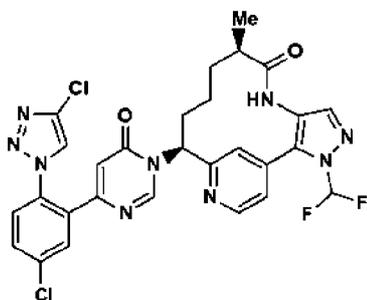
где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00041] Конкретный вариант осуществления изобретения 33: выделенный антигенсвязывающий пептид согласно варианту осуществления 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 161, соответственно;

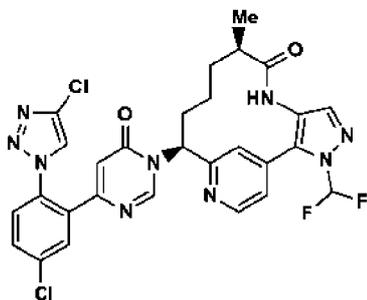
где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00042] Конкретный вариант осуществления изобретения 34: выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 161;

где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



(II)

[00043] Конкретный вариант осуществления изобретения 35: выделенный полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антигенсвязывающий пептид, или Fab-фрагмент антитела, или тандемный Fab-фрагмент антитела по любому из вариантов осуществления 1-34.

[00044] Конкретный вариант осуществления изобретения 36: выделенный вектор, содержащий полинуклеотид согласно варианту осуществления 35.

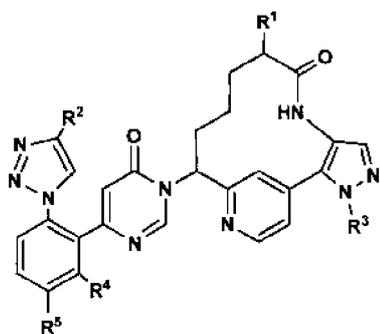
[00045] Конкретный вариант осуществления изобретения 37: выделенная клетка-хозяин, содержащая вектор согласно варианту осуществления 36.

[00046] Конкретный вариант осуществления изобретения 38: способ получения антигенсвязывающего пептида или Fab-фрагмента антитела или tandemного Fab-фрагмента антитела, предусматривающий (а) культивирование клетки-хозяина согласно варианту осуществления 37 в условиях культивирования, которые стимулируют продукцию белка, так что клетка-хозяин продуцирует антигенсвязывающий пептид или Fab-фрагмент антитела, или tandemный Fab-фрагмент антитела, и (b) выделение указанного антигенсвязывающего пептида, или указанного Fab-фрагмента антитела, или указанного tandemного Fab-фрагмента антитела из указанной культуры.

[00047] Конкретный вариант осуществления изобретения 39: реагент для обнаружения, содержащий выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный tandemный Fab-фрагмент антитела по любому из вариантов осуществления 1-34, и обнаруживаемую метку.

[00048] Конкретный вариант осуществления изобретения 40: реагент для обнаружения согласно варианту осуществления 39, где выделенный антигенсвязывающий пептид или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный tandemный Fab-фрагмент антитела связаны с обнаруживаемой меткой.

[00049] Конкретный вариант осуществления изобретения 41: способ снижения антитромботического действия соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту фармацевтически эффективной дозы выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного tandemного Fab-фрагмента антитела по любому из вариантов осуществления 1-34, где:



(I)

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

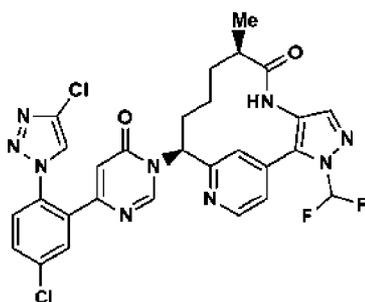
R<sup>2</sup> независимо выбран из F, Cl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> независимо выбран из CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F и CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> представляет собой H; и

R<sup>5</sup> независимо выбран из F и Cl.

[00050] Конкретный вариант осуществления изобретения 42: способ согласно варианту осуществления 41, в котором соединение формулы (I) имеет формулу (II):



(II).

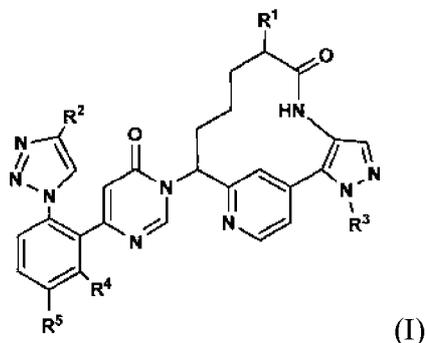
[00051] Конкретный вариант осуществления изобретения 43: способ согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором фармацевтически эффективная доза выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного tandemного Fab-фрагмента антитела содержит антигенсвязывающий пептид, или Fab-фрагмент антитела, или tandemный Fab-фрагмент антитела в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к дозе соединения формулы (I) или (II), или в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к присутствующему у субъекта соединению формулы (I) или (II).

[00052] Конкретный вариант осуществления изобретения 44: способ по любому из вариантов осуществления 41-43, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный tandemный Fab-фрагмент антитела вводят одновременно с введением или после введения соединения формулы (I) или (II).

[00053] Конкретный вариант осуществления изобретения 45: способ по любому из вариантов осуществления 41-44, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный tandemный Fab-фрагмент антитела вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.

[00054] Конкретный вариант осуществления изобретения 46: способ по любому из вариантов осуществления 41-45, в котором субъектом является человек.

[00055] Конкретный вариант осуществления изобретения 47: способ определения уровня соединения формулы (I) или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли в биологическом образце, где:



R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо выбран из F, Cl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> независимо выбран из CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F и CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> представляет собой H; и

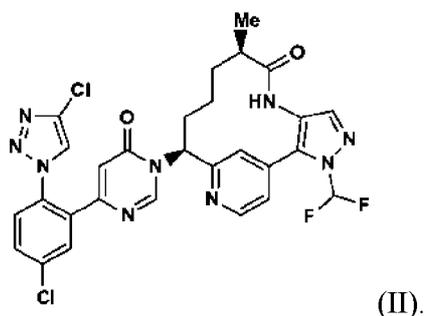
R<sup>5</sup> независимо выбран из F и Cl;

при этом способ предусматривает:

(a) контактирование биологического образца с выделенным антигенсвязывающим пептидом или выделенным Fab-фрагментом антитела, или выделенным тандемным Fab-фрагментом антитела по любому из вариантов осуществления 1-34, и

(b) определение уровня связанного комплекса соединения и выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела.

[00056] Конкретный вариант осуществления изобретения 48: способ согласно варианту осуществления 47, в котором соединение формулы (I) имеет формулу (II):



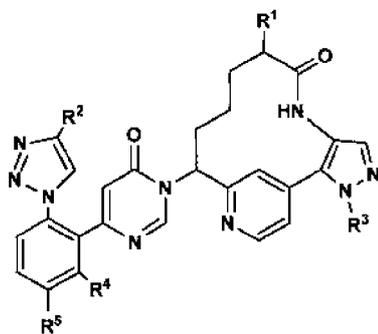
[00057] Конкретный вариант осуществления изобретения 49: способ согласно варианту осуществления 47 или 48, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или

выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела содержит метку.

[00058] Конкретный вариант осуществления изобретения 50: способ по любому из вариантов осуществления 47-49, в котором обнаружение проводят с помощью иммунологического анализа.

[00059] Конкретный вариант осуществления изобретения 51: способ по любому из вариантов осуществления 47-50, в котором биологический образец содержит мочу, фекалии, слюну, цельную кровь, плазму, ткань органа, волосы, кожу, клетки или клеточные культуры.

[00060] Конкретный вариант осуществления изобретения 52: способ связывания соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера у субъекта, который принимает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера, предусматривающий введение субъекту фармацевтически эффективной дозы выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела по любому из вариантов осуществления 1-34, в котором



$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

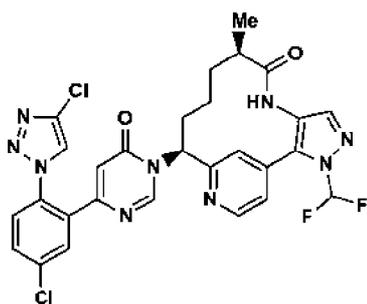
$R^2$  независимо выбран из F, Cl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_3$ ;

$R^3$  независимо выбран из  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  и  $CH_3$ ;

$R^4$  представляет собой H; и

$R^5$  независимо выбран из F и Cl.

[00061] Конкретный вариант осуществления изобретения 53: способ согласно варианту осуществления 52, где соединение формулы (I) имеет формулу (II):



[00062] Конкретный вариант осуществления изобретения 54: способ по любому из вариантов осуществления 52 или 53, в котором фармацевтически эффективная доза выделенного антигенсвязывающего пептида или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела содержит антигенсвязывающий пептид или Fab-фрагмент антитела, или тандемный Fab-фрагмент антитела в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к дозе соединения формулы (I) или (II), или в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к присутствующему у субъекта соединения формулы (I) или (II).

[00063] Конкретный вариант осуществления изобретения 55: способ по любому из вариантов осуществления 52-54, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела вводят одновременно с введением или после введения соединения формулы (I) или (II).

[00064] Конкретный вариант осуществления изобретения 56: способ согласно любому из вариантов осуществления 52-55, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.

[00065] Конкретный вариант осуществления изобретения 57: способ по любому из вариантов осуществления 52-56, в котором субъектом является человек.

### **Краткое описание фигур**

[00066] ФИГУРЫ 1A и 1B изображают сравнение последовательности mAb 26D5 с наиболее близкими последовательностями генов V и J зародышевой линии человека. ФИГУРА 1A: показывает последовательность VH 26D5 в сравнении с последовательностями зародышевой линии IGHV3-53 и IGHJ4. Показана нумерация по Kabat. Для HCDR2 и HCDR3 показаны определения по Kabat. Для HCDR1 показаны по Kabat и AbM определения для. На Фигуре 1A показаны SEQ ID NO: 205, 83 и 220, соответственно, в порядке появления.

ФИГУРА 1В: показывает последовательность VK 26D5 в сравнении с последовательностями зародышевой линии IGKV1-12 и IGKJ4. Показана нумерация по Kabat. CDR показаны определения по Kabat. На Фигуре 1В представлены SEQ ID NO: 206, 98 и 207, соответственно, в порядке появления.

[00067] ФИГУРА 2 изображает положения mAb 26D5-GV-Q, которые были рандомизированы для сканирования мутаций. Для каждой позиции, рандомизированной при мутационном сканировании показана нумерация по Kabat. Для LCDR1-3, HCDR2-3 показано определение по Kabat (но здесь отсутствуют последние 6 аминокислот в HCDR2); Для HCDR1 показано определение по AbM. На Фигуре 2 представлены SEQ ID NO: 33, 46, 208-209 и 26, соответственно, в порядке появления.

[00068] ФИГУРЫ 3А-Е изображают сканы тепловых карт положений в mAb 26D5-GV-Q, показывающие влияние мутаций в указанных положениях на связывание антитела (благоприятное, нейтральное или неблагоприятное). ФИГУРА 3А показывает LCDR1 (SEQ ID NO: 33); ФИГУРА 3В показывает LCDR3 (SEQ ID NO: 46); ФИГУРА 3С показывает HCDR1 (SEQ ID NO: 208); ФИГУРА 3D показывает HCDR2 (SEQ ID NO: 209); ФИГУРА 3Е показывает HCDR3 (SEQ ID NO: 26).

[00069] ФИГУРЫ 4А и 4В изображают выравнивание аминокислотных последовательностей потомства, полученного в результате созревания аффинности антитела 26D5-GV-Q. для CDR используются определения и нумерация по Kabat. ФИГУРА 4А показывает выравнивание варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 83, 82, 74, 60, 67, 62, 75, 66, 64, 69, 71, 60, 68, 77, 66, 76, 69, 70, 71, 73, 72, 65, 70 и 63, соответственно, в порядке появления). ФИГУРА 4В показывает выравнивание варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 98, 99, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 93, 93, 94, 95, 88, 95, 88, 94, 95, 88, 94, 95 и 88, соответственно, в порядке появления).

[00070] ФИГУРА 5 изображает положения mAb 26D5-295-B08, которые были рандомизированы для сканирования мутаций. Для каждой позиции, рандомизированной при мутационном сканировании, показана нумерация по Kabat. На Фигуре 5 показаны SEQ ID NO: 210-215, соответственно, в порядке появления.

[00071] ФИГУРЫ 6А-F изображают сканы тепловых карт CDR и соседних положений каркаса mAb 26D5-295-B08, показывающие влияние мутаций в указанных положениях на связывание антитела (дополнительные пояснения см. на ФИГУРЕ 3А). ФИГУРА 6А показывает LCDR1 (SEQ ID NO: 210); ФИГУРА 6В показывает LCDR2 (SEQ ID NO: 211); ФИГУРА 6С показывает LCDR3 (SEQ ID NO: 212); ФИГУРА 6D показывает

HCDR1 (SEQ ID NO: 213); ФИГУРА 6Е показывает HCDR2 (SEQ ID NO: 214); ФИГУРА 6F показывает HCDR3 (SEQ ID NO: 215).

[00072] ФИГУРЫ 7А и 7В изображают аминокислотные положения mAb 26D5-295-B08, рандомизированные для создания библиотек комплексов (ФИГУРА 7А, библиотека комплексных чипов (SEQ ID NO: 216-219, соответственно, в порядке появления); ФИГУРА 7В, комплексная легированная библиотека (SEQ ID NO: 215)).

[00073] ФИГУРЫ 8А и 8В изображают выравнивание аминокислотных последовательностей потомства, полученного в результате созревания аффинности mAb 26D5-295-B08. Для CDR используются определение и нумерация по Kabat. ФИГУРА 8А показывает выравнивание варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 83, 82, 60, 54, 52, 54, 60, 53, 61, 56, 59, 57, 57, 58 и 55, соответственно, в порядке появления). ФИГУРА 8В показывает выравнивание варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 98, 99, 88, 86, 84, 87, 91, 85, 89, 89, 88, 92, 90, 88 и 88, соответственно, в порядке появления).

[00074] ФИГУРА 9 представляет результаты хромогенного ферментативного анализа для определения количества антител, необходимого для реверсии активности соединения А, равной или превышающей 50%. Ферментативная активность фактора XIa (ось у) показана на графике как функция от концентрации репрезентативных mAb с созревшей аффинностью (ось х), в то время как концентрации субстрата фактора XIa и соединения А оставались постоянными. На верхнем графике показаны данные, полученные при использовании версии mAb IgG1f исходного 26D5 (SEQ ID NO: 83 и 98; также упоминаемого в настоящем документе как P1-072224; на фигуре обозначено как «26D5 mAb»). На нижнем графике показаны данные, полученные при использовании mAb IgG1f версии 26D5-296-G07 (SEQ ID NO: 65 и 94; также упоминаемого в настоящем документе как P1-073056; на фигуре обозначено как «26D5-296-G07 mAb»).

[00075] ФИГУРА 10 представляет сенсограммы поверхностного плазмонного резонанса (SPR), показывающие аффинность связывания исходного mAb 26D5 (P1-072224) (на фигуре обозначено как «26D5 mAb») с соединением А, измеренную при различных концентрациях соединения.

[00076] ФИГУРА 11 изображает сенсограммы поверхностного плазмонного резонанса (SPR), показывающие аффинность связывания (вверху) mAb 26D5-GV-Q, (в центре) mAb 26D5-295-B08 и (внизу) Fab-фрагмента антитела 26D5-295-B08 с соединением 2, измеренную при различных концентрациях mAb/Fab.

[00077] ФИГУРА 12 изображает сенсограммы поверхностного плазмонного резонанса (SPR), показывающие аффинность связывания (вверху) тандемного Fab-фрагмента антитела (TanFab) 26D5-75616-348-F10-TanFab и (внизу) тандемного антитела Fab-фрагмента (TanFab) 26D5-75214-343-F06-TanFab с соединением 5, измеренную при различных концентрациях TanFab.

[00078] ФИГУРА 13 изображает полученные данные конкурентного связывания с переносом энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET); (А) для формы mAb 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG, (В) для формы mAb 26D5-295-B08-Fab-LONG и (С) для формы mAb 26D5-75747-348-D07-Fab-LONG, каждая из которых связывается с соединением 5.

[00079] ФИГУРА 14 изображает полученные данные конкурентного связывания с переносом энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) указанных антител и Fab-фрагментов антител, каждое из которых связывается с соединением 5.

[00080] ФИГУРА 15 представляет термограммы DSC указанных Fab-фрагментов антител.

[00081] ФИГУРА 16 представляет структуру, определенную с помощью кристаллографии Fab-фрагмента антитела 26D5-GVR-Q-FT Fab, связанного с соединением А.

[00082] ФИГУРА 17 изображает структуру, определенную с помощью кристаллографии Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, связанного с соединением А.

[00083] ФИГУРА 18 иллюстрирует изменение антикоагулянтного действия соединения А с помощью Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Время свертывания плазмы человека (аЧТВ) показано на графике как функция концентраций в плазме соединения А и Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[00084] ФИГУРА 19 показывает, что время свертывания плазмы человека (аЧТВ) является функцией концентрации несвязанного соединения А в плазме, независимо от того, присутствует или отсутствует Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Время свертывания плазмы человека (аЧТВ) показано на графике как функция концентрации соединения А в плазме в отсутствие (закрашенные символы) и в присутствии (незакрашенные символы) Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[00085] ФИГУРА 20 иллюстрирует изменение антикоагулянтного действия соединения А с помощью Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Кроликам вводили внутривенно дозу соединения А (1 мг/кг), а затем через 20 минут внутривенно дозу Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 мг/кг). Время свертывания плазмы (аЧТВ) измеряли на исходном уровне, незадолго до введения соединения А и в течение приблизительно 24 часов после него.

[00086] ФИГУРА 21 иллюстрирует фармакокинетику (концентрации в плазме кроликов) Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, соединения А и свободного соединения А, полученного в результате внутривенного введения дозы соединения А (1 мг/кг) с последующим внутривенным введением через 20 минут дозы Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 мг/кг).

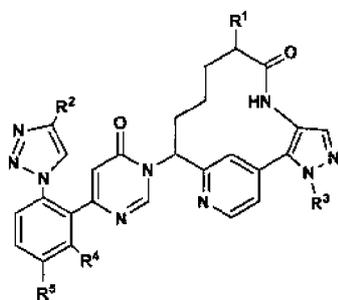
[00087] ФИГУРА 22 иллюстрирует фармакокинетику (концентрации в плазме крыс) Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и tandemного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab в результате введения внутривенных доз по 10 мг/кг каждая путем инфузии в течение 10 минут. Незакрашенные кружки/tandемный Fab обозначают точки данных для tandemного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab. Незаштрихованные треугольники/Fab обозначают точки данных для Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[00088] ФИГУРА 23 иллюстрирует фармакокинетику (концентрации в плазме кролика) tandemного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab, соединения А и свободного соединения А в результате внутривенного введения соединения А в дозе 0,4 мг/кг путем инфузии в течение 10 минут, а затем внутривенного введения через 20 минут tandemного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab в дозе 40 мг/кг, путем инфузии в течение 10 минут. Закрашенные кружки/tandемный Fab обозначают точки данных для tandemного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab.

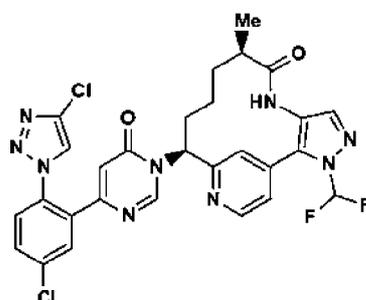
[00089] ФИГУРА 24 показывает изменение антикоагулянтного действия соединения А с помощью tandemного Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab. Время свертывания плазмы человека (аЧТВ) показано на графике как функция концентраций в плазме соединения А и tandemного Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab. «Tandемный Fab» относится к tandemному Fab-фрагменту антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab.

### Подробное раскрытие настоящего изобретения

[00090] Настоящее изобретение относится к новым антителам или антигенсвязывающим пептидам, которые связываются с селективными ингибиторами FXIa и/или двойными ингибиторами FXIa и калликрейна плазмы. Используемые здесь ингибиторы FXIa представляют собой соединения, представленные формулой (I), и они обладают способностью ингибировать активность или функцию FXIa. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, представленные в настоящем документе, специфически связываются с соединением, представленным в формуле (I), или с его стереоизомером или таутомером. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> в формуле (I) представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил; R<sup>2</sup> в формуле (I) независимо выбран из F, Cl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> в формуле (I) независимо выбран из CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F и CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> в формуле (I) представляет собой H; и R<sup>5</sup> в формуле (I) независимо выбран из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, представленные в настоящем документе, специфически связываются с соединением, представленным в формуле (II). Используемый здесь термин соединение формулы (I) или (II) охватывает все соединения формулы (I) или (II) или их стереоизомеры или таутомеры.



(I)



(II)

[00091] В конкретном варианте осуществления изобретения антиген, секвестрируемый антигенсвязывающими пептидами по изобретению, представляет собой соединение формулы (II) (также называемое здесь соединением А и известное как милвексиан). Милвексиан представляет собой низкомолекулярный терапевтический агент прямого действия, который связывает и ингибирует активированную форму человеческого фактора свертывания крови XI (FXIa) с высокой аффинностью и селективностью. Милвексиан имеет химическое название (5R,9S)-9-(4-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-21-(дифторметил)-5-метил-21H-3-аза-1(4,2)-

пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он. Милвексиан и способ получения милвексиана описаны в патенте США № 9453018, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00092] Используемый здесь термин FXIa относится к сериновой протеазе внутреннего пути, участвующей в регуляции свертывания крови. Структура и физиологическая функция FXIa хорошо известны в целом в данной области. Этот фактор в основном синтезируется гепатоцитами и циркулирует в форме зимогена, FXI. Затем FXI физиологически активируется FXIIa и тромбином. См. публикацию Mohammed B. et al. *Thromb Res.*, 161:94-105 (2018), которая включена посредством ссылки.

[00093] Используемый здесь термин «антигенсвязывающий пептид» относится к молекуле белка или полипептида, которая распознает молекулу-мишень (т.е. антиген) и специфически связывается с ней. Примеры молекул-мишеней включают, но не ограничиваются ими, низкомолекулярные соединения, белки, полипептиды, пептиды, углеводы, полинуклеотиды, липиды или любую часть или комбинацию вышеперечисленного.

[00094] В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид по изобретению представляет собой антитело или фрагмент антитела, такие как, но не ограничиваясь ими, (Fab), Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fd, одноцепочечный Fv или scFv, дисульфид-связанный Fv, домен V-NAR, IgNar, внутритело, IgGACH2, минитело, F(ab')<sub>3</sub>, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab, mAb<sup>2</sup>, (scFv)<sub>2</sub>, scFv-Fc, или тандемный Fab.

[00095] В некоторых вариантах осуществления изобретения могут быть выделены антигенсвязывающие пептиды, например, антитело или Fab-фрагмент по изобретению. Используемый в данном документе термин «выделенный» означает, что нуклеиновая кислота, пептид или белок удалены из своей нативной среды, например, из клетки или организма, продуцирующего их, или из жидкости, в которой нуклеиновая кислота, пептид или белок встречаются в природе. Для белков или пептидов с новыми аминокислотными последовательностями, не встречающимися в природе, «выделенный» пептид или белок означает, что белок или пептид был удален из сконструированной клетки, продуцирующей белок или пептид. Для целей настоящего изобретения белок или пептид можно рассматривать как выделенный, если пептид или белок является компонентом смеси или композиции, например, фармацевтической композиции, при условии, что белок или пептид не находится в клетке, продуцирующей белок или пептид, и не находится иным образом в своей нативной среде.

[00096] В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий пептид предоставлен как Fab. Используемый здесь термин «Fab» или «Fab-фрагмент антитела» является хорошо известным термином, и он относится к области полноразмерного антитела, которая связывается с антигенами. В некоторых вариантах осуществления Fab-фрагмент антитела состоит по меньшей мере из полной легкой цепи и N-концевой части тяжелой цепи. Как используется в данном документе, полноразмерная легкая цепь включает по меньшей мере константную область легкой цепи (CL) и переменную область легкой цепи (VL); и N-концевая часть тяжелой цепи содержит по меньшей мере домен CH1 константной области тяжелой цепи и переменную область тяжелой цепи (VH).

[00097] В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий пептид предоставлен как тандемный Fab. Тандемный Fab, представленный в настоящем документе, содержит по меньшей мере одну N-концевую область тяжелой цепи (VH-CH1) и по меньшей мере одну полноразмерную легкую цепь (VL-CL). В некоторых вариантах осуществления тандемный Fab, представленный в настоящем документе, содержит две или более N-концевых областей тяжелой цепи, связанных линкером (например, VH-CH1-линкер-CH1-VH или VH-CH1-линкер-VH-CH1), каждая из которых спарена с одной полноразмерной легкой цепью (VL-CL). В типичном варианте осуществления изобретения тандемный Fab, представленный в настоящем документе, содержит две N-концевые области тяжелых цепей, связанные линкером (например, VH-CH1-линкер-CH1-VH или VH-CH1-линкер-VH-CH1), каждая из которых спарена с одной полноразмерной легкой цепью (VL-CL). В некоторых вариантах осуществления изобретения линкер представляет собой полипептидный линкер. Примеры тандемных Fab представлены в Таблице 4 описания настоящего изобретения. Термины «тандемный Fab», «тандемный Fab-фрагмент антитела» и «фрагмент TanFab антитела» используются здесь взаимозаменяемо.

[00098] «Переменная область» антитела является хорошо известным термином в данной области техники и относится к концу легкой цепи или тяжелой цепи, который вносит вклад в специфичность антитела в отношении связывания своего антигена. Термины «переменная область тяжелой цепи», «переменная тяжелая цепь» и «VH» используются взаимозаменяемо и относятся к концу тяжелой цепи, который способствует специфичности антитела в отношении связывания антигена. Аналогично, термины «переменная область легкой цепи», «переменная легкая цепь» и «VL» используются здесь взаимозаменяемо, и они относятся к концу легкой цепи, который способствует специфичности антитела в отношении связывания с его антигеном.

[00099] Каждая из переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи обычно состоит из четырех каркасных областей (FR), соединенных тремя определяющими комплементарность областями (CDR), также известными как гиперпеременные области. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости друг от друга в FR, и вместе с CDR из другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего домена антител. Способы определения CDR в целом известны в данной области. Например, существует по меньшей мере два метода определения CDR: (1) подход, основанный на межвидовой изменчивости последовательностей; и (2) подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело. Кроме того, в данной области техники для определения CDR иногда используются комбинации этих двух подходов. CDR каждой цепи пронумерованы как CDR1, CDR2 и CDR3, в направлении от аминоконца к карбоксиконцу.

[000100] «Константная область» антитела является хорошо известным термином в данной области техники, и она является частью антитела, которая относительно постоянна по аминокислотной последовательности между различными молекулами антител. Как правило, константная область тяжелой цепи состоит из трех отдельных областей, называемых CH1, CH2 и CH3, пронумерованных в направлении от аминоконца (N-конца) к карбоксиконцу (C-концу). Типичная легкая цепь имеет только одну константную область, называемую CL. Константная область антитела определяет его конкретную эффекторную функцию. Специалист в данной области понимает используемую терминологию и структурные особенности константных областей антител.

[000101] В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид включает любую модифицированную полипептидную молекулу, содержащую по меньшей мере один сайт распознавания антигена, при условии, что модифицированная полипептидная молекула проявляет желаемую антигенсвязывающую активность. Представленные в настоящем документе антигенсвязывающие пептиды могут быть конъюгированы или не конъюгированы с другими молекулами, такими как токсины, радиоизотопы, флуоресцентные метки и т. д.

[000102] Используемый здесь термин «антитело» является хорошо известным термином в данной области техники, и он относится к молекуле иммуноглобулина, которая распознает молекулу-мишень и специфически связывается с ней через по меньшей мере один сайт распознавания антигена в пределах по меньшей мере части переменной области молекулы иммуноглобулина. Структура антитела в целом известна в данной области и часто

состоит из по меньшей мере двух полноразмерных тяжелых цепей. Большинство антител, за отдельным исключением, представляющим собой антитела верблюдовых, состоят из по меньшей мере двух полноразмерных тяжелых цепей и по меньшей мере двух полноразмерных легких цепей. Используемый в настоящем документе термин «антитело» включает поликлональные антитела, моноклональные антитела (также называемые в настоящем документе как «mAbs» или «мкАТ»), мультиспецифические антитела, такие как биспецифические антитела, полученные из по меньшей мере двух антител, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела и нечеловеческие антитела. Используемый здесь термин «антитело» может относиться к любому из пяти основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM или их подклассам (изотипам) (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), на основе идентичности их константных доменов тяжелой цепи, обозначаемых соответственно как альфа, дельта, эpsilon, гамма и мю. Различные классы иммуноглобулинов имеют различные и хорошо известные субъединичные структуры и трехмерные конфигурации.

[000103] Система нумерации по Kabat обычно используется для обозначения остатка в переменном домене тяжелой цепи или переменном домене легкой цепи (приблизительно остатки 1-107 легкой цепи и остатки 1-113 тяжелой цепи). См. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Остатки CDR, взаимодействующие с антигеном, также можно определить с помощью кристаллографических исследований комплексов антиген-антитело.

[000104] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» используются здесь взаимозаменяемо для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Аминокислотный полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и может быть прерван неаминокислотами. Эти термины также охватывают полимер аминокислоты, который был модифицирован естественным путем или путем вмешательства. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный полимер модифицирован образованием дисульфидной связи, гликозилированием, липидированием, ацетилированием, фосфорилированием или любой другой манипуляцией или модификацией. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный полимер модифицируют путем конъюгации с метящим компонентом. Также в определение включены пептиды, содержащие один или несколько аналогов аминокислот, известных в данной области, а также неприродные аминокислоты.

[000105] Термин «специфически связывается с» (или «специфическое связывание») хорошо известен в данной области, и он обычно означает, что антигенсвязывающая часть антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, специфически распознает антиген через его антигенсвязывающий домен, и что связывание влечет за собой по меньшей мере некоторую комплементарность между антигенсвязывающим доменом и антигеном. В соответствии с этим определением антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, как говорят, «специфически связывается» с эпитопом антигена через его антигенсвязывающий домен с большей легкостью, чем он мог бы связываться с эпитопом случайного неродственного антигена.

[000106] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат комбинации последовательностей CDR VH и VL, из числа представленных в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела, представленные в настоящем документе, специфически связываются с ингибиторами FXIa, раскрытыми в настоящем документе, такими как, но не ограничиваясь ими, ингибиторами FXIa формулы (I), и они содержат CDR VH и VL, где каждая CDR независимо имеет до четырех (т.е. 0, 1, 2, 3 или 4) консервативных аминокислотных замен из соответствующей CDR, как показано в Таблице 1.

Таблица 1: Аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой (VH) и легкой цепи (VL)

Название Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-75229-343-A10	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	YIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGPDY (SEQ ID NO: 23)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANQFPLT (SEQ ID NO: 44)
26D5-75214-343-F06	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGPDY (SEQ ID NO: 23)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANEFPLT (SEQ ID NO: 45)
26D5-75202-343-A09	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	YIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGIYSNL A (SEQ ID NO: 30)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANEFPLT (SEQ ID NO: 45)
26D5-75203-343-B09	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	YIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASTLQS (SEQ ID NO: 39)	QQANEFPLT (SEQ ID NO: 45)
26D5-75616-348-F10	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AEFGLEDI (SEQ ID NO: 25)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-75768-348-A10	SNAVS (SEQ ID NO: 2)	YIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 13)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNN Q (SEQ ID NO: 31)	YASSLQS (SEQ ID NO: 40)	QQGNEFPLT (SEQ ID NO: 47)
26D5-75747-348-D07	SNAFS (SEQ ID NO: 3)	YIYSGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 15)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSQV A (SEQ ID NO: 32)	YASSLQS (SEQ ID NO: 40)	QQGNEFPLT (SEQ ID NO: 47)
26D5-75602-348-F04	SNQFS (SEQ ID NO: 4)	YFYPPGGRTYYA DSVKG (SEQ ID NO: 16)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-75576-348-B03	SNDMS (SEQ ID NO: 5)	YIYSGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 15)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Название Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-75017-343-F04	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-75592-348-A04	SNAIA (SEQ ID NO: 6)	YIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNN Q (SEQ ID NO: 31)	YASSLQS (SEQ ID NO: 40)	QQGNEFPLT (SEQ ID NO: 47)
26D5-75746-348-C07	SNAFS (SEQ ID NO: 3)	YIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 15)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSQV A (SEQ ID NO: 32)	PASNLWS (SEQ ID NO: 41)	QQANNFPLT (SEQ ID NO: 48)
26D5-296-A07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQHNSFPLT (SEQ ID NO: 49)
26D5-295-B08	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-C08	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-H03	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-F07	ENAMS (SEQ ID NO: 7)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-G07	ENYMS (SEQ ID NO: 8)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQYISSNL A (SEQ ID NO: 34)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-E07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Название Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-296-C08	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-C07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-B07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQHNSFPLT (SEQ ID NO: 49)
26D5-295-G07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-D08	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-F03	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-G08	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-H07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-F07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQYISSNL A (SEQ ID NO: 34)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-G03	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Название Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-296-F08	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGETYYAD SVKG (SEQ ID NO: 18)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-A08	ENYMS (SEQ ID NO: 8)	FIYPGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-D07	ENYMS (SEQ ID NO: 8)	FIYSGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-D03	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGETFYAD SVKG (SEQ ID NO: 19)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-C07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYISSNL A (SEQ ID NO: 34)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
9C8-VGSKE	SGYYWG (SEQ ID NO: 10)	SIYHSGNTYYSPS LQS (SEQ ID NO: 20)	GGDFDILTGY YKGFEP (SEQ ID NO: 27)	RASQGISSAL A (SEQ ID NO: 36)	DASSLES (SEQ ID NO: 42)	QQFNSYPQT (SEQ ID NO: 50)
1H2-K	SGHYWS (SEQ ID NO: 11)	GIYHSGTTYYP SLKS (SEQ ID NO: 21)	DGYDILTGY YNQYFQH (SEQ ID NO: 28)	RASQSVSSSY LA (SEQ ID NO: 37)	GASSRAT (SEQ ID NO: 43)	QQYGSSPFT (SEQ ID NO: 51)
24H1-GQTV	RNYMS (SEQ ID NO: 12)	FIYSGGSTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 22)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-GVR-Q-FT	RNYMS (SEQ ID NO: 12)	FIYSGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-GVR-H	RNYMS (SEQ ID NO: 12)	FIYSGGRTYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Название Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-GV-Q	SNYMS(SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRYYAD SVKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A(SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5	SNYMS(SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRYYAD SVKG(SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A(SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

[000107] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или или фрагмент антитела содержат комбинации аминокислотных последовательностей VH и VL, из числа представленных в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат комбинации частичных аминокислотных последовательностей тяжелой цепи. аминокислотные последовательности и полноразмерные аминокислотные последовательности легкой цепи, как показано в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат комбинации тандемных неполных аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и полноразмерных аминокислотных последовательностей легкой цепи, как показано в Таблице 4.

[000108] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат одну или несколько отдельных переменных областей легких цепей или переменных областей тяжелых цепей, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержат как переменную область легкой цепи, так и переменную область тяжелой цепи, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат одну переменную область тяжелой цепи, соединенную с одной переменной областью легкой цепи, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержат более одной переменной области тяжелой цепи, каждая из которых спарена с одной переменной областью легкой цепи, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержат две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых спарена с одной описанной здесь переменной областью легких цепей.

[000109] Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, которые содержат последовательности VH и VL, которые по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентичны последовательностям VH и VL, раскрытым здесь в Таблице 2.

Таблица 2: Аминокислотные последовательности варибельной цепи тяжелой и легкой цепей (подчеркнутые части представляют собой CDR, а неподчеркнутые части представляют собой каркасные области)

Название Fab/mAb	Варибельный домен тяжелой цепи (VH)	Варибельный домен легкой цепи (VL)
26D5-75229-343-A10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGPDY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 52)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 84)
26D5-75214-343-F06	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGPDYW GQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 53)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 85)
26D5-75202-343-A09	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 54)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIYSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 86)
26D5-75203-343-B09	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 54)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 87)
26D5-75616-348-F10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 55)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-75768-348-A10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIV RQAPGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQ GTLTVTVSS (SEQ ID NO: 56)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 89)

Название Fab/mAb	Вариабельный домен тяжелой цепи (VH)	Вариабельный домен легкой цепи (VL)
26D5-75747-348-D07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSW VRQAPGKGLEWVSYIYSGGR <sup>TY</sup> YADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 57)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSQVAW YQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 90)
26D5-75602-348-F04	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNQFSW VRQAPGKGLEWVSFYYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGFGGGDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 58)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 88)
26D5-75576-348-B03	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNDMSY VRQAPGKGLEWVAIYIYSGGR <sup>TY</sup> YADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 59)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 88)
26D5-75017-343-F04	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW WQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 91)
26D5-75592-348-A04	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAIAW VRQAPGKGLEWVAIYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 61)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQW YQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 89)
26D5-75746-348-C07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSW VRQAPGKGLEWVSYIYSGGR <sup>TY</sup> YADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 57)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSQVAW YQKPGKAPKLLIYPASNLWSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANNFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 92)
26D5-296-A07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO: 93)

Название Fab/mAb	Вариабельный домен тяжелой цепи (VH)	Вариабельный домен легкой цепи (VL)
26D5-295-B08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 60)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-295-C08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 62)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-296-H03	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 63)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-295-F07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 64)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-296-G07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 65)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQYISSNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 94)</u>
26D5-295-E07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 66)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-296-C08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 66)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQYIESNLAW</u> <u>YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 95)</u>

Название Fab/mAb	Вариабельный домен тяжелой цепи (VH)	Вариабельный домен легкой цепи (VL)
26D5-295-C07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 67)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-296-B07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 68)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 93)</u>
26D5-295-G07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYPPGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 69)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-296-D08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYPPGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 69)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQYIESNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 95)</u>
26D5-296-F03	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 70)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>
26D5-296-G08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 70)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQYIESNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 95)</u>
26D5-295-H07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 71)</u>	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K (SEQ ID NO: 88)</u>

Название Fab/mAb	Вариабельный домен тяжелой цепи (VH)	Вариабельный домен легкой цепи (VL)
26D5-296-F07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR<sup>T</sup>YYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 71)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQYISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 94)
26D5-296-G03	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIY<sup>P</sup>PGGR<sup>T</sup>YYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 72)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-F08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIY<sup>P</sup>PGGET<sup>T</sup>YYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 73)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQYIESNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 95)
26D5-295-A08	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIY<sup>P</sup>PGGR<sup>T</sup>YYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD</u> <u>YWGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 74)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 88)
26D5-295-D07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSENYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR<sup>T</sup>YYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 75)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-D03	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGET<sup>F</sup>YADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD</u> <u>YWGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 76)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQGISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-C07	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGITVSSNYMSW</u> <u>VRQAPGKGLEWVSFIYSGGR<sup>T</sup>YYADSVKGRFTISR</u> <u>DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGDY</u> <u>WGQGT<sup>L</sup>LVTVSS</u> (SEQ ID NO: 77)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV<sup>T</sup>TITCRASQYISSNLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTIS<sup>L</sup>LPEDFATYYCQQANSFPLTFGGG<sup>T</sup>KVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 94)

Название Fab/mAb	Вариабельный домен тяжелой цепи (VH)	Вариабельный домен легкой цепи (VL)
9C8-VGSKE	<u>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC</u> <u>AVSGYSISSGYYWG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSIYHSGNTYYSPSLQSRVTISVD</u> <u>TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDFDILTGY</u> <u>YKGFEPWGGQTLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 78)	<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY</u> <u>QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDF</u> <u>LTISSLQPEDFATYYCQQFNSTYPQTFGGQGTKVEIK</u> (SEQ ID NO: 96)
1H2-K	<u>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC</u> <u>AVSGYSISSGHYWS</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGGIYHSGTTYYNPSLKSRVTISV</u> <u>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDILTGY</u> <u>YYNQYEQHWGGQTLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 79)	<u>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW</u> <u>YQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF</u> <u>TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPFTFGPGTKVDIK</u> (SEQ ID NO: 97)
24H1-GQTV	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGSTYYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 80)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQHKGPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FLLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 98)
26D5-GVR-Q-FT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 81)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FLLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 99)
26D5-GVR-H	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 81)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQHKGPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FLLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 98)
26D5-GV-Q	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 82)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FLLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 99)
26D5	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSSNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARGGFGGGD</u> <u>YWGQGTLLVTVSS</u> (SEQ ID NO: 83)	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQHKGPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD</u> <u>FLLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI</u> <u>K</u> (SEQ ID NO: 98)

[000110] Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, которые содержат частичные аминокислотные последовательности тяжелой цепи и полноразмерные аминокислотные последовательности легкой цепи, которые по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентичны частичным аминокислотным последовательностям тяжелой цепи и полноразмерным аминокислотным последовательностям легкой цепи, приведенным здесь в Таблице 3. Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, например Fab-фрагменты антител, которые содержат, состоят по существу из или состоят из любых N-концевых частей тяжелых цепей, указанных в Таблице 3 в комбинации с любой из полноразмерных легких цепей, указанных в Таблице 3. Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, например Fab-фрагменты антител, которые содержат, состоят по существу из, или состоят из любой из указанных пар N-концевых частей тяжелых цепей, указанных в Таблице 3, и полноразмерной легкой цепи, из числа указанных в Таблице 3. Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, например Fab-фрагменты антител, которые содержат, состоят в основном из или состоят из последовательности SEQ ID NO: 106 и последовательности SEQ ID NO: 164. Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, например Fab-фрагменты антител, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 106 и последовательность SEQ ID NO: 164. Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, например Fab-фрагменты антител, которые состоят в основном из последовательности SEQ ID NO: 106 и последовательности SEQ ID NO: 164. Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, например Fab-фрагменты антител, которые состоят из последовательности SEQ ID NO: 106 и последовательности SEQ ID NO: 164.

Таблица 3: Fab-последовательности (невыделенные жирным шрифтом части представляют собой переменные области с подчеркнутыми CDR и неподчеркнутыми каркасными областями; выделенные Ожирным шрифтом аминокислоты представляют собой константные области для каждой из частей тяжелой и легкой цепи Fab)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS <b>CAASGFTVSSNAMSW</b> VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK <b>VDKRVEPKSC</b> (SEQ ID NO: 100)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75229-343-A10-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS <b>CAASGFTVSSNAMSW</b> VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK <b>VDKRVEPKSCDKTH</b> (SEQ ID NO:101)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75214-343-F06-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS <b>CAASGFTVSSNAMSW</b> VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK <b>DKRVEPKSC</b> (SEQ ID NO: 102)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 161)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75214-343-F06-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:103)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:161)
26D5-75202-343-A09-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSIIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 104)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIYSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)
26D5-75202-343-A09-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSIIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:105)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIYSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)
26D5-75203-343-B09-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSIIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 104)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 163)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75203-343-B09-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:105)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGKTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 163)
26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSC (SEQ ID NO: 106)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75616-348-F10-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSW VRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 107)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75768-348-A10-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIV RQAPGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQ GTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSC (SEQ ID NO: 108)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75768-348-A10-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIV RQAPGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 109)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75747-348-D07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSW VRQAPGKGLEWVSYIYSGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSQVAW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 166)
26D5-75747-348-D07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSW VRQAPGKGLEWVSYIYSGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 111)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSQVAW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 166)
26D5-75602-348-F04-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNQFSW VRQAPGKGLEWVSYFYPPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGFGGGDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 112)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSEPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75602-348-F04-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRSLCAASGFTVSSNQFSW VRQAPGKGLEWVSYFYPPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGFGGGDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 113)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75576-348-B03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRSLCAASGFTVSSNDMSY VRQAPGKGLEWVA <del>YI</del> YSGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 114)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75576-348-B03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRSLCAASGFTVSSNDMSY VRQAPGKGLEWVA <del>YI</del> YSGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 115)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75017-343-F04-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRSLCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSIYPPGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 116)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW WQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 167)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75017-343-F04-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 117)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWWQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 167)
26D5-75592-348-A04-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAIAWVRQAPGKGLEWVAIYYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC (SEQ ID NO: 118)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQWYQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOGNEFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75592-348-A04-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAIAWVRQAPGKGLEWVAIYYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 119)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQWYQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOGNEFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75746-348-C07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC (SEQ ID NO: 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSQVAWYQKPGKAPKLLIYPASNLWSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 168)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-75746-348-C07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSW VRQAPGKGLEWVSYIYSGGRYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDY WGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 111)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSQVAW YQQKPGKAPKLLIYPASNLWSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANNEPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 168)
26D5-296-A07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSYIYSGGRYYADSVKGRFTISR RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:116)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQOHNSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)
26D5-296-A07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSYIYSGGRYYADSVKGRFTISR RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 117)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQOHNSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)
26D5-295-B08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSYIYSGGRYYADSVKGRFTISR RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 116)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSEPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-295-B08-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGGRTYY</u> ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARAGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 117)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-C08-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGGRTYY</u> ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 120)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-C08-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGGRTYY</u> ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 121)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-H03-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGGRTYY</u> ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:122)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-H03-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 123)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-F07-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSENAMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC (SEQ ID NO:124)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-F07-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSENAMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 125)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-G07-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSENYMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC (SEQ ID NO: 126)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-G07-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSENYMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> TYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARAGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 127)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
26D5-295-E07-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> TYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:128)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-E07-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> TYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 129)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-C08-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> TYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGFGGGD</u> <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:128)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-C08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSCDKTH (SEQ ID NO: 129)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>F</sup> Y PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-295-C07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSC (SEQ ID NO:130)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>F</sup> Y PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-C07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSCDKTH (SEQ ID NO: 131)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>F</sup> Y PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-B07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSC (SEQ ID NO:132)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQOHNSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>F</sup> Y PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-B07-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGR <sup>TYY</sup> ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV <sup>EPK</sup> SCDKTH (SEQ ID NO: 133)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>NFY</sup> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)
26D5-295-G07-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYPGGR <sup>TYY</sup> ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV <sup>EPK</sup> SC (SEQ ID NO:134)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>NFY</sup> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-G07-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYPGGR <sup>TYY</sup> ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV <sup>EPK</sup> SCDKTH (SEQ ID NO: 135)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>NFY</sup> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-D08-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVFIYPGGR <sup>TYY</sup> ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV <sup>EPK</sup> SC (SEQ ID NO:134)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQYIESNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN <sup>NFY</sup> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS <sup>T</sup> YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-D08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSVFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 135)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-296-F03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:136)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-F03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 137)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-G08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSVFIYSGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:136)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-G08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSCDKTH (SEQ ID NO: 137)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-295-H07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSC (SEQ ID NO:138)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-H07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSCDKTH (SEQ ID NO: 139)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-F07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSC (SEQ ID NO:138)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-F07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 139)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
26D5-296-G03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPPGGRYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:140)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-G03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPPGGRYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 141)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-F08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPPGETYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:142)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-F08-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSSNYMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGG</u> ETYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGG</u> QTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 143)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQYIESNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-295-A08-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSENYMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGG</u> RYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGG</u> QTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:144)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-A08-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFTVSENYMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYPGG</u> RYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD <u>YWGG</u> QTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 145)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-D07-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> CAASGFQVSENYMS WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSG</u> RYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGG</u> QTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:146)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-295-D07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSENYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSCDKTH (SEQ ID NO: 147)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-D03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGETFYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSC (SEQ ID NO:148)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-D03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGETFYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV <sup>E</sup> PKSCDKTH (SEQ ID NO: 149)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-C07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGITVSSNYMSW VRQAPGKGLEWVSFIYSGGR <sup>T</sup> YYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRV <sup>E</sup> PKSC (SEQ ID NO:150)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQYISSNLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-296-C07-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGITVSSNYMSW</u> <u>VRQAPGKGLEWVSIYSGGR</u> <u>TYADSVKGRFTISR</u> <u>DNSKNTLYLQMNSLRAEDT</u> <u>AVYYCARGGFGGGDY</u> <u>WGQGT</u> <u>LVTVSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPSSKSTSGGTA</u> <u>LGCLVKDYFPEPVTVSWNS</u> <u>GALTS</u> <u>GVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSV</u> <u>TVPSSSLGTQ</u> <u>TYICNVNHKPSNT</u> <u>KVDKRVEPKSCDKTH</u> (SEQ ID NO: 151)	<u>DIQMTQSPSSVSASV</u> <u>GDRVTITCRASQYISSN</u> <u>LAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYA</u> <u>AASSLQSGVPSR</u> <u>FSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDF</u> <u>ATYYCQQANSF</u> <u>PLTFGGG</u> <u>TKVEI</u> <u>KRTVAAPSVFIFPPS</u> <u>DEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNAL</u> <u>QSGNSQESVTE</u> <u>QDSKDST</u> <u>YLSSTLTLSKADY</u> <u>EKHKVYACEV</u> <u>THQGLSSPV</u> <u>TKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 170)
9C8-VGSKE-Fab-SHORT	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSL</u> <u>TCAVSGYSIS</u> <u>SGYYWG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSIYHSG</u> <u>NTYSPSLQSRVTISVD</u> <u>TSKNQFSLKLSSVTAADT</u> <u>AVYYCARGGDFDILTGY</u> <u>YKGFEPWGQGT</u> <u>LVTVSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPSSKS</u> <u>TSGGTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTS</u> <u>GV</u> <u>HTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>TVPSSSLGTQTYICNV</u> <u>NHKPSNTKVDKRVEPKSC</u> (SEQ ID NO: 152)	<u>AIQLTQSPSSLSASV</u> <u>GDRVTITCRASQGISSA</u> <u>LAWY</u> <u>QKPGKAPKLLIYDASS</u> <u>LESGVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFT</u> <u>LTISSLQPEDF</u> <u>ATYYCQQFN</u> <u>SYPTFGQGT</u> <u>KVEIKR</u> <u>TVAAPSVFIFPPS</u> <u>DEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFYPR</u> <u>EAKVQWKVDNAL</u> <u>QSGNSQESVTE</u> <u>QDSKDSTYS</u> <u>LSSTLTLSKADY</u> <u>EKHKVYACEV</u> <u>THQGLSSPVTK</u> <u>SFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 172)
9C8-VGSKE-Fab-LONG	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSL</u> <u>TCAVSGYSIS</u> <u>SGYYWG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSIYHSG</u> <u>NTYSPSLQSRVTISVD</u> <u>TSKNQFSLKLSSVTAADT</u> <u>AVYYCARGGDFDILTGY</u> <u>YKGFEPWGQGT</u> <u>LVTVSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPSSKS</u> <u>TSGGTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTS</u> <u>GV</u> <u>HTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>TVPSSSLGTQTYICNV</u> <u>NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH</u> (SEQ ID NO: 153)	<u>AIQLTQSPSSLSASV</u> <u>GDRVTITCRASQGISSA</u> <u>LAWY</u> <u>QKPGKAPKLLIYDASS</u> <u>LESGVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFT</u> <u>LTISSLQPEDF</u> <u>ATYYCQQFN</u> <u>SYPTFGQGT</u> <u>KVEIKR</u> <u>TVAAPSVFIFPPS</u> <u>DEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFYPR</u> <u>EAKVQWKVDNAL</u> <u>QSGNSQESVTE</u> <u>QDSKDSTYS</u> <u>LSSTLTLSKADY</u> <u>EKHKVYACEV</u> <u>THQGLSSPVTK</u> <u>SFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 172)
1H2-K-Fab-SHORT	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSL</u> <u>TCAVSGYSIS</u> <u>SGHYWS</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGGIYHSG</u> <u>TTYNPSLKS</u> <u>SRVTISV</u> <u>DTSKNQFSLKLSSVTAADT</u> <u>AVYYCARDGYYDILT</u> <u>G</u> <u>YYNQYFQHWGQGT</u> <u>LVTVSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPSS</u> <u>KSTSGGTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTS</u> <u>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>TVPSSSLGTQTYIC</u> <u>NVNHKPSNTKVDKRVEPKSC</u> (SEQ ID NO: 154)	<u>EIVLTQSPGTLSPGER</u> <u>ATLSCRASQSVSSSYLAW</u> <u>YQKPGQAPRLLIYG</u> <u>ASSRATGIPDR</u> <u>FSGSGSGTDF</u> <u>TLTISRLEPEDFAVYYC</u> <u>QQYGS</u> <u>SPFTFGPGTKVDIK</u> <u>RTVAAPSVFIFPPS</u> <u>DEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFYPR</u> <u>REAKVQWKVDNAL</u> <u>QSGNSQESVTE</u> <u>QDSKDSTY</u> <u>SLSSTLTLSKADY</u> <u>EKHKVYACEV</u> <u>THQGLSSPV</u> <u>KSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 173)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
1H2-K-Fab-LONG	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTC</u> <u>AVSGYSISSGHYWS</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGGIYHSGTTY</u> <u>NPSLKSRVTISV</u> <u>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</u> <u>ARDGYDILTG</u> <u>YYNQYFQH</u> <u>HWGQGLVTVSSASTK</u> <u>GPSVFPLAPSS</u> <u>KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT</u> <u>VSWSNGALTS</u> <u>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT</u> <u>VPSSSLGTQTYIC</u> <u>NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH</u> (SEQ ID NO: 155)	<u>EIVLTQSPGTL</u> <u>SLSPGERATL</u> <u>SCRASQSVSSSYLAW</u> <u>YQKPGQAPRLLIY</u> <u>GASSRATGIPDRFSGSGSGTDF</u> <u>TLTISRLEPEDFAVYYC</u> <u>QQYGS</u> <u>SPFTFGPGTKVDIK</u> <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFYP</u> <u>REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ</u> <u>DSKDY</u> <u>SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH</u> <u>QGLSSPV</u> <u>KSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 173)
24H1-GQTV-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGSTYY</u> <u>ADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC</u> <u>ARGGFGGGD</u> <u>YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> <u>KSTSGGTA</u> <u>ALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALT</u> <u>SGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC</u> <u>NVNHKPSN</u> <u>TKVDKRVEPKSC</u> (SEQ ID NO: 156)	<u>DIQMTQSPSSVSASV</u> <u>GDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQHKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR</u> <u>FSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYC</u> <u>QQANSFPLTFGGG</u> <u>TKVEI</u> <u>KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ</u> <u>DSKDY</u> <u>YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH</u> <u>QGLSSPV</u> <u>TKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 174)
24H1-GQTV-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGSTYY</u> <u>ADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC</u> <u>ARGGFGGGD</u> <u>YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> <u>KSTSGGTA</u> <u>ALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALT</u> <u>SGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC</u> <u>NVNHKPSN</u> <u>TKVDKRVEPKSCDKTH</u> (SEQ ID NO: 157)	<u>DIQMTQSPSSVSASV</u> <u>GDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQHKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR</u> <u>FSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYC</u> <u>QQANSFPLTFGGG</u> <u>TKVEI</u> <u>KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ</u> <u>DSKDY</u> <u>YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH</u> <u>QGLSSPV</u> <u>TKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 174)
26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYY</u> <u>ADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC</u> <u>ARGGFGGGD</u> <u>YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> <u>KSTSGGTA</u> <u>ALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALT</u> <u>SGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC</u> <u>NVNHKPSN</u> <u>TKVDKRVEPKSC</u> (SEQ ID NO: 158)	<u>DIQMTQSPSSVSASV</u> <u>GDRVTITCRASQGISSWLAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR</u> <u>FSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDFATYYC</u> <u>QQANSFPLTFGGG</u> <u>TKVEI</u> <u>KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u> <u>VCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ</u> <u>DSKDY</u> <u>YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH</u> <u>QGLSSPV</u> <u>TKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 175)

Название Fab/mAb	N-концевая часть тяжелой цепи	Полноразмерная легкая цепь
26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> <u>TYADSVKGRFTIS</u> RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA <u>ALGCLVKDYFPEPV</u> TVSWNSGALTSGVHTFPAV <u>LQSSGLYSLSSVVT</u> VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN <u>TKVDKRV</u> EPKSCDKTH (SEQ ID NO: 159)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY <b>P</b> REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV <b>T</b> KSFNRGEC (SEQ ID NO: 175)
26D5-GVR-H-Fab-SHORT	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> <u>TYADSVKGRFTIS</u> RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA <u>ALGCLVKDYFPEPV</u> TVSWNSGALTSGVHTFPAV <u>LQSSGLYSLSSVVT</u> VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN <u>TKVDKRV</u> EPKSC (SEQ ID NO: 158)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY <b>P</b> REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV <b>T</b> KSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)
26D5-GVR-H-Fab-LONG	<u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTVSRNYMS</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SFIYSGGR</u> <u>TYADSVKGRFTIS</u> RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGD <u>YWGQGT</u> LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA <u>ALGCLVKDYFPEPV</u> TVSWNSGALTSGVHTFPAV <u>LQSSGLYSLSSVVT</u> VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN <u>TKVDKRV</u> EPKSCDKTH (SEQ ID NO:159)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY <b>P</b> REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV <b>T</b> KSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)

[000111] Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, которые содержат tandemные частичные аминокислотные последовательности тяжелой цепи и полноразмерные аминокислотные последовательности легкой цепи, которые по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентичны неполным аминокислотным последовательностям тяжелой цепи и полноразмерным аминокислотным последовательностям легкой цепи, раскрытым в настоящем документе в Таблице 4.

Таблица 4: Тандемные последовательности Fab (невыделенные жирным шрифтом части представляют собой переменные цепи с подчеркнутыми CDR и неподчеркнутыми каркасными областями; жирным шрифтом обозначены аминокислоты, представляющие собой константные области для каждой из частей тяжелой и легкой цепей Fab; двойным подчеркиванием обозначены части, представляющие собой линкерные последовательности)

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75229-343-A10-TanFab	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVKPKSCASTKGPEVQLVESGGGLIQPGGS  LRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSYIY  PGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA  EDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLVTVSSASTKG  PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS  WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS  LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (SEQ ID  NO: 176)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANQFP  LTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 160)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75229-343-A10-TanFab-long	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVEPKSC<u>ASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGG</u>  LIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS<u>WVRQAPGKGL</u>  EWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL  QMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTV  VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE  PKSC (SEQ ID NO: 177)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANQFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 160)</p>
26D5-75229-343-A10-TanFab-ELQ	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVEPKSC<u>ELQLEESA AEAQEGELE</u>EVQLVE  SGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS<u>WVRQAP</u>  GKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKN  TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQG  TLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  RVEPKSC (SEQ ID NO: 178)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANQFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 160)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75229-343-A10-TanFab-G4S	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVKPKSCGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES  GGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPG  KGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT  LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT  LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV  KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV  VEPKSC (SEQ ID NO: 179)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANQFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 160)</p>
26D5-75616-348-F10-TanFab	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI  WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL  LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  KVDKRVKPKSCASTKGPVQLVESGGGLIQPGGSL  RLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSYIYP  GGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE  DTAVYYCARAEFGLEDIWGQGLVTVSSASTKGPS  VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW  NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL  GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (SEQ ID  NO: 180)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANSFPL  TFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 164)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75616-348-F10- TanFab-long	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI  WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  KVDKRVKPKSCASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGL  IQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLE  WVSIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ  MNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI WGQGTLVTVSS  ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKS  C (SEQ ID NO: 181)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANSFPL  TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 164)</p>
26D5-75616-348-F10-TanFab-ELQ	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI  WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  KVDKRVKPKSC<del>ELQ</del>LEESA<del>AEAEQEGELE</del>EVQLVES  GGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPG  KGLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTL  YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI WGQGTLV  TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVK  PKSC (SEQ ID NO: 182)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANSFPL  TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 164)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75616-348-F10-TanFab-G4S	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDI  WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  KVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG  GGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGK  GLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY  LQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGTLLT  VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE  PKSC (SEQ ID NO: 183)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANSFPL  TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 164)</p>
26D5-75203-343-B09-TanFab	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVEPKSCASTKGPEVQLVESGGGLIQPGGS  LRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSYIY  PGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA  EDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTLLTVSSASTK  GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT  VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVP  SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC  (SEQ ID NO: 184)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANFP  LTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 163)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75203-343-B09-TanFab-long	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  <u>YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA</u>  <b>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</b>  <b>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN</b>  <b>TKVDKRVEPKSC</b><u>ASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGG</u>  LIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGL  EWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL  QMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVT  VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE  <b>PKSC</b> (SEQ ID NO:185)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  <u>LAWYQQKPGKAPKLLIYAAS</u><u>TLOS</u>GVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEP  <u>LTFGGG</u>TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  <b>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ</b>  <b>SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD</b>  <b>YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</b>  (SEQ ID NO: 163)</p>
26D5-75203-343-B09-TanFab-ELQ	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  <u>YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA</u>  <b>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</b>  <b>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN</b>  <b>TKVDKRVEPKSC</b><u>ELQLEESA</u>AEAEQELEEVQLVE  SGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAP  GKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKN  TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQG  TLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  <b>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL</b>  <b>YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK</b>  <b>RVEPKSC</b> (SEQ ID NO:186)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  <u>LAWYQQKPGKAPKLLIYAAS</u><u>TLOS</u>GVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEP  <u>LTFGGG</u>TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  <b>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ</b>  <b>SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD</b>  <b>YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</b>  (SEQ ID NO: 163)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75203-343-B09-TanFab-G4S	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVPEPKSCGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES  GGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPG  KGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNT  LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT  LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV  KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  RVEPKSC (SEQ ID NO:187)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 163)</p>
26D5-75202-343-A09-TanFab	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVPEPKSCASTKGPEVQLVESGGGLIQPGG  SLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSYI  YPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA  EDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLVTVSSASTK  GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT  VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC  (SEQ ID NO: 184)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 162)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75202-343-A09-TanFab-LONG	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  <u>YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA</u>  <b>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</b>  <b>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN</b>  <b>TKVDKRVEPKSC</b><u>ASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGG</u>  LIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGL  EWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL  QMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVT  VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE  <b>PKSC</b> (SEQ ID NO: 185)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIYSN  <u>LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS</u>  GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQQANEP  <u>LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS</u>  <b>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ</b>  <b>SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD</b>  <b>YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</b>  (SEQ ID NO: 162)</p>
26D5-75202-343-A09-TanFab-ELQ	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD  <u>YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA</u>  <b>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</b>  <b>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN</b>  <b>TKVDKRVEPKSC</b><u>ELQLEESA AEAEQELE</u>EVQLVE  SGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAP  GKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKN  TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQG  TLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  <b>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL</b>  <b>YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK</b>  <b>RVEPKSC</b> (SEQ ID NO: 186)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIYSN  <u>LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS</u>  GSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQQANEP  <u>LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS</u>  <b>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ</b>  <b>SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD</b>  <b>YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</b>  (SEQ ID NO: 162)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75202-343-A09-TanFab-G4S	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGD YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVKPKSCGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPG KGLEWVSYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK VEPKSC (SEQ ID NO: 187)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSN LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEP LTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)</p>
26D5-75768-348-A10-TanFab	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI VRQAPGKGLEWVAIYYPGGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVKPKSCASTKGPVQLVESGGGLIQPGGSL RLSCAASGFTVSSNAVSI VRQAPGKGLEWVAIYYP GGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTIGGFGGGDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (SEQ ID NO: 188)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN NOWYQQKPGKAPKLLIY YASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGNEFP LTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75768-348-A10-TanFab-Long	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI  VRQAPGKGLEWVAIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY  WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSCASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI  VRQAPGKGLEWVAIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY  WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSC (SEQ ID NO:189)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  NQWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQOQNEFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)</p>
26D5-75768-348-A10-TanFab-ELQ	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI  VRQAPGKGLEWVAIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY  WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSC  EQLQLEESA  AAEAQEGELEEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI  VRQAPGKGLEWVAIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY  WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSC (SEQ ID NO: 190)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  NQWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQOQNEFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75768-348-A10-TanFab-G4S	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI  VRQAPGKGLEWVAIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY  WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA  LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  KVDKRVKPKSCGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG  GGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSI  VRQAPGKGLEWVAIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDY  WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA  LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  KVDKRVKPKSC (SEQ ID NO: 191)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  NQWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQOGNEFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 165)</p>
26D5-75214-343-F06-TanFab	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSIYIPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVKPKSCASTKGPEVQLVESGGGLIQPGG  SLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSIYIPGGRTYYADSVKGRFTISR  DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVKPKSC (SEQ ID NO: 192)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANFP  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 161)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75214-343-F06-TanFab-LONG	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  <u>YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA</u>  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVPEPKSC<u>ASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGG</u>  LIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGL  EWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ  MNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVS  SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK  SC (SEQ ID NO: 193)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEPF  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 161)</p>
26D5-75214-343-F06-TanFab-ELQ	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  <u>YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA</u>  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRVPEPKSC<u>ELQLEESA AEAQEGELE</u>EVQLVE  SGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAP  GKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKN  TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQG  TLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  RVPEPKSC (SEQ ID NO: 194)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANEPF  LTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 161)</p>

Название конструктора	Тяжелая цепь тандемного Fab	Легкая цепь тандемного Fab
26D5-75214-343-F06-TanFab-G4S	<p>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS  WVRQAPGKGLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTIS  RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPD  YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  TKVDKRV<del>EPKSCGGGGSGGGGSGGGG</del>SEVQLVES  GGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPG  KGLEWVSIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL  YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGTLL  VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK  DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV  EPKSC (SEQ ID NO: 195)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSN  LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS  GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQANEPF  LTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS  GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  (SEQ ID NO: 161)</p>

[000112] Термин «идентичность», как таковой, имеет значение, признанное в данной области техники, и идентичность может быть рассчитана с использованием известных методов. См., например, COMPUTATIONAL MOLECULAR BIOLOGY, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, (1988); BIOCOMPUTING: INFORMATICS AND GENOME PROJECTS, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, (1993); COMPUTER ANALYSIS OF SEQUENCE DATA, PART I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, (1994); SEQUENCE ANALYSIS IN MOLECULAR BIOLOGY, von Heinje, G., Academic Press, (1987); и SEQUENCE ANALYSIS PRIMER, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, (1991). Хотя существует ряд методов измерения идентичности между двумя полинуклеотидными или полипептидными последовательностями, термин «идентичность» хорошо известен квалифицированным специалистам. (Carrillo, H., and Lipton, D., SIAM J. Applied Math. 48:1073 (1988)). Методы, обычно используемые для определения идентичности или сходства между двумя последовательностями, включают, но не ограничиваются ими, методы, описанные в “Guide to Huge Computers,” Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, (1994), и в Carrillo, H., and Lipton, D., SIAM J. Applied Math. 48:1073 (1988). Методы выравнивания полинуклеотидов или полипептидов с помощью компьютерных программ, включают пакет программ GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1):387 (1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA (Atschul, SF et al., J. Mol. Biol., 215:403 (1990)), программу Bestfit (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, Wis. 53711 (с использованием алгоритма локальной гомологии Смита и Уотермана (Advances in Applied Mathematics 2:482-489 (1981))).

[000113] Под полинуклеотидом, который по меньшей мере, например, на 95% «идентичен» референсной нуклеотидной последовательности, соответственно подразумевается, что нуклеотидная последовательность полинуклеотида идентична референсной последовательности, за исключением того, что полинуклеотидная последовательность может включать до пяти мутаций на каждые 100 нуклеотидов референсной нуклеотидной последовательности. Например, для получения полинуклеотида, имеющего нуклеотидную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную референсной последовательности нуклеотидов, до 5% нуклеотидов в

референсной последовательности могут быть удалены или заменены другим нуклеотидом, или количество нуклеотидов до 5% от общего числа нуклеотидов в референсной последовательности могут быть вставлены в референсную последовательность.

[000114] На практике можно определить, является ли какая-либо конкретная молекула нуклеиновой кислоты по меньшей мере на 80, 85, 89, 90, 95 или 99% идентична нуклеотидной последовательности настоящего изобретения, используя для этого известные компьютерные программы. Один из способов определения наилучшего общего соответствия между последовательностью запроса и референсной последовательностью, также называемый глобальным выравниванием последовательностей, может быть выполнен с использованием компьютерной программы FASTDB, основанной на алгоритме Brutlag et al. (Comp. App. Biosci. 6:237-245 (1990)). При обычном выравнивании нуклеотидных последовательностей как последовательность запроса, так и референсная последовательность являются последовательностями ДНК; однако можно сравнить последовательность РНК, преобразовав U в T. Результаты глобального выравнивания последовательностей представляются в виде процента идентичности. В одном варианте осуществления настоящего изобретения параметры, используемые для выравнивания последовательностей ДНК с помощью программы FASTDB для расчета процента идентичности, являются следующими: матрица = унитарная, k-кортеж = 4, штраф за несоответствие = 1, штраф за присоединение = 30, длина группы рандомизации = 0, показатель отсечки = 1, штраф за пробел = 5, штраф за размер пробела = 0,05, размер окна = 500 или длина рассматриваемой нуклеотидной последовательности, в зависимости от того, что короче.

[000115] Если референсная последовательность короче последовательности запроса, например, из-за 5'- или 3'-делеций, а не из-за внутренних удалений, то результаты должны быть скорректированы вручную. Это связано с тем, что программа FASTDB не учитывает 5'- и 3'-усечения референсной последовательности при расчете процента идентичности. Для референсных последовательностей, усеченных на 5'- или 3'-концах относительно последовательности запроса, процент идентичности корректируют путем вычисления количества оснований последовательности запроса, которые являются 5'- и 3'-концами референсной последовательности, которые не совпадают/не выровнены в процентах от общего числа оснований последовательности запросов. Этот процент затем

вычитают из процента идентичности, рассчитанного, например, программой FASTDB с использованием заданных параметров, чтобы получить окончательный процент идентичности. Эта скорректированная оценка используется для целей настоящего изобретения. Только основания вне 5'- и 3'-оснований референсной последовательности, как показано выравниванием FASTDB, которые не соответствуют/не выровнены с последовательностью запроса, используются для целей корректировки показателя процентной идентичности, выполняемой вручную.

[000116] Например, референсная последовательность из 90 оснований выравнивают с последовательностью запроса из 100 оснований для определения процента идентичности. Делеции происходят на 5'-конце референсной последовательности, и поэтому выравнивание FASTDB не показывает соответствия/выравнивания первых 10 оснований на 5'-конце. 10 непарных оснований представляют 10% последовательности (количество несовпадающих оснований на 5'- и 3'-концах/общее количество оснований в последовательности запроса), поэтому 10% вычитается из показателя процента идентичности, рассчитанного программой FASTDB. Если бы оставшиеся 90 оснований полностью совпадали, то окончательный процент идентичности составила бы 90%. В другом примере референсная последовательность из 90 оснований сравнивают с последовательностью запроса из 100 оснований. На этот раз удаления являются внутренними удалениями, так что нет оснований на 5'- или 3'-конце референсной последовательности, которые не соответствуют/не выровнены с последовательностью запроса. В этом случае процент идентичности, рассчитанный FASTDB, не корректируют вручную. Опять же, при корректировке вручную исправления связаны только с основаниями на 5'- и 3'-концах референсной последовательности, которые не соответствуют/не выровнены с последовательностью запроса.

[000117] В отношении полипептида, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере, например, на 95% «идентична» аминокислотной последовательности запроса по изобретению, то подразумевается, что аминокислотная последовательность рассматриваемого полипептида идентична последовательности запроса, за исключением того, что рассматриваемая полипептидная последовательность может включать до пяти изменений аминокислот на каждые 100 аминокислот аминокислотной последовательности запроса. Другими словами, для получения

полипептида, имеющего аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности запроса, до 5% аминокислотных остатков в референсной последовательности могут быть вставлены, делетированы или заменены другой аминокислотой. Эти изменения референсной последовательности могут происходить на амино- или карбокси-концевых положениях референсной аминокислотной последовательности или в любом месте между этими концевыми положениями, включенными либо индивидуально среди остатков в референсной последовательности, либо в одной или нескольких смежных группах в референсной последовательности.

[000118] С практической точки зрения, можно обычным способом с помощью известных компьютерных программ установить, что какой-либо конкретный полипептид по меньшей мере на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентичен, например, аминокислотным последовательностям, показанным в любой из Таблиц 1-4. Предпочтительный способ определения наилучшего общего совпадения между последовательностью запроса (последовательностью по изобретению) и референсной последовательностью, также называемый глобальным выравниванием последовательностей, может быть выполнен с использованием упомянутой выше компьютерной программы FASTDB. При выравнивании последовательностей последовательность запроса и референсная последовательности являются аминокислотными последовательностями. Результатом указанного глобального выравнивания последовательностей является процент идентичности. В одном варианте осуществления настоящего изобретения параметры, используемые при выравнивании аминокислотных последовательностей FASTDB для расчета процента идентичности, являются следующими: матрица = PAM 0, k-кортеж = 2, штраф за несоответствие = 1, штраф за присоединение = 20, длина группы рандомизации = 0, показатель отсечки = 1, размер окна = длина последовательности, штраф за пробел = 5, штраф за размер пробела = 0,05, размер окна = 500 или длина рассматриваемой аминокислотной последовательности, в зависимости от того, что короче.

[000119] Если референсная последовательность короче, чем последовательность запроса из-за N- или C-концевых делеций, а не из-за внутренних делеций, то результаты должны быть скорректированы вручную. Это связано с тем, что программа FASTDB не учитывает N- и C-концевые усечения референсной

последовательности при расчете глобального процента идентичности. Для референсных последовательностей, укороченных на N- и C-концах относительно последовательности запроса, процент идентичности корректируют путем вычисления количества остатков последовательности запроса, которые являются N- и C-концами референсной последовательности, которые не совпали/не выровнены с соответствующими остатками референсной последовательности в процентах от общего числа оснований последовательности запроса. Совпадение/выравнивание остатка определяют по результатам выравнивания последовательности FASTDB. Затем этот процент вычитают из процента идентичности, рассчитанного вышеприведенной программой FASTDB с использованием указанных параметров, чтобы получить окончательный показатель процента идентичности. Эта окончательная оценка процента идентичности используется для целей настоящего изобретения. Только остатки на N- и C-конце референсной последовательности, которые не совпадают/не выровнены с последовательностью запроса, учитываются для ручной корректировки показателя процента идентичности. То есть учитываются только положения остатков последовательности запроса за пределами самых дальних N- и C-концевых остатков референсной последовательности.

[000120] Например, для определения процента идентичности референсную последовательность из 90 аминокислотных остатков выравнивают с последовательностью запроса из 100 остатков. Делеция происходит на N-конце референсной последовательности, поэтому выравнивание FASTDB не показывает совпадения/выравнивания первых 10 остатков на N-конце. 10 непарных остатков представляют 10% последовательности (количество несовпадающих остатков на N- и C-концах/общее количество остатков в последовательности запроса), поэтому 10% вычитают из показателя процента идентичности, рассчитанного программой FASTDB. Если оставшиеся 90 остатков полностью совпадают, то конечный процент идентичности составит 90%. В другом примере референсную последовательность из 90 остатков сравнивают с последовательностью запроса из 100 остатков. На этот раз делеции являются внутренними делециями, поэтому на N- или C-концах референсной последовательности нет остатков, которые не совпадают/не выровнены с последовательностью запроса. В этом случае процент идентичности, рассчитанный FASTDB, не корректируют вручную. И снова, для исправления вручную учитывают только положения остатков за пределами N-

и С-концевых концов референсной последовательности, как показано при выравнивании FASTDB, которые не совпадают/не выровнены с последовательностью запроса.

[000121] В пределах раскрытого процента идентичности настоящее изобретение также относится к замещенным вариантам раскрытых полипептидов по изобретению. Варианты замены включают такие полипептиды, в которых один или несколько аминокислотных остатков удалены и заменены альтернативными остатками. В одном аспекте, хотя процент идентичности, как раскрыто выше, относится к общей последовательности конкретной идентифицированной последовательности, аминокислотные остатки, которые должны оставаться постоянными и не подлежащими изменению, должны быть остатками CDR, а аминокислотные остатки, входящие в каркас, будут подвержены изменениям. Например, в одном конкретном варианте осуществления изобретения, когда антигенсвязывающий пептид по изобретению, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, содержит по меньшей мере одну VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 64, CDR-области VH должны оставаться постоянными, а каркасные области могут быть переменными при условии общей процентной идентичности к SEQ ID NO:64, то этот вариант входит в рамки осуществления изобретения. В одном аспекте изобретения вариации представляют собой замены, которые являются консервативными по своей природе; однако изобретение охватывает замены, которые не являются консервативными. Консервативные замены для целей настоящего изобретения могут быть такими, как указано в Таблицах 5-7 ниже. Аминокислоты можно классифицировать в соответствии с их физическими свойствами и их вкладом во вторичную и третичную структуру белка. Под консервативной заменой в данной области техники понимается замена одной аминокислоты на другую аминокислоту, обладающую сходными свойствами. Примеры консервативных замен приведены ниже.

Таблица 5: Консервативные замены

Характеристика боковой цепи	Аминокислота
<u>Алифатическая</u>	
Неполярная	Gly, Ala, Pro, Ile, Leu, Val, Met

Полярная незаряженная	Cys, Ser, Thr, Asn, Gln
Полярная заряженная	Asp, Glu, Lys, Arg
<u>Ароматическая</u>	His, Phe, Trp, Tyr

Альтернативно, консервативные аминокислоты могут быть сгруппированы, как описано в Lehninger (1975) Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, pp. 71-77, как указано ниже.

Таблица 6: Консервативные замены

Характеристика боковой цепи	Аминокислота
<u>Неполярная (гидрофобная)</u>	
Алифатическая:	Ala, Leu, Iso, Val, Pro
Ароматическая	Phe, Trp
Серосодержащая:	Met
Граничная:	Gly
<u>Полярная-незаряженная</u>	
Гидроксильная:	Ser, Thr, Tyr
Амидная:	Asn, Gln
Сульфгидрильная:	Cys
Граничная:	Gly
<u>Положительно заряженная (основная):</u>	Lys, Arg, His
<u>Отрицательно заряженная (кислотная):</u>	Asp, Glu

[000122] Другие альтернативные иллюстративные консервативные замены показаны ниже.

Таблица 7: Консервативные замены

Исходный остаток	Пример замены
Ala (A)	Val, Leu, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu

Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala

[000123] В некоторых вариантах осуществления изобретения домен CH1 антител или фрагментов антител по изобретению содержит частичный константный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью: ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 202). Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител по изобретению, которые содержат домен CH1 с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентична домену CH1 SEQ ID NO:202. В некоторых вариантах осуществления изобретения домен CH1 антител или фрагментов антител по изобретению содержит частичную константную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью: ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 203). Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, которые содержат домен CH1 с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере

приблизительно на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентична домену CH1 SEQ ID NO: 203. В некоторых вариантах осуществления изобретения домен CL антител или фрагментов антител по изобретению содержит константную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью: RTVAAPPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 204). Настоящее изобретение также охватывает антитела или фрагменты антител, которые содержат домен CL с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 89%, 90%, 95% или 99% идентична домену CH1 SEQ ID NO: 204.

[000124] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержит одну или несколько отдельных N-концевых частей тяжелых цепей и полноразмерных легких цепей, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, содержит как N-концевую часть тяжелой цепи, так и полноразмерные последовательности легкой цепи, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержит одну N-концевую часть тяжелой цепи, соединенную с одной полноразмерной легкой цепью, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержит более одной N-концевой части тяжелой цепи, каждая из которых спарена с одной полноразмерной легкой цепью, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела по изобретению содержат две N-концевые части тяжелых цепей, каждая из которых спарена с одной полноразмерной легкой цепью, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения две N-концевые части тяжелых цепей связаны через линкер.

[000125] В Таблице 4 представлены последовательности тяжелых цепей и легких цепей типичных тандемных Fab по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения тяжелая цепь тандемного Fab содержит одну или две N-концевые части тяжелой цепи антитела, связанных линкером, а легкая цепь тандемного

Fab содержит полноразмерную легкую цепь (VL-CL) антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения тяжелая цепь тандемного Fab может быть экспрессирована как VH-CH1-линкер-CH1-VH или VH-CH1-линкер-VH-CH1.

[000126] Линкер, охватываемый настоящим изобретением, может представлять собой любую подходящую молекулу различной структуры. В некоторых вариантах осуществления изобретения линкер представляет собой полипептидный линкер. Полипептидный линкер может иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой полипептид, содержащий приблизительно 20 аминокислот или менее. Примеры последовательностей полипептидных линкеров представлены в Таблице 8, а в Таблице 4 они подчеркнуты двойным подчеркиванием.

Таблица 8: Примеры линкерных последовательностей

Последовательность линкера	SEQ ID NO
ASTKGP	SEQ ID NO: 196
ASTKGPSVFPLAP	SEQ ID NO: 197
ELQLEESAAEAQEGELE	SEQ ID NO: 198
GGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO: 199

Таблица 9: Последовательности mAb

Название	Последовательность
Константная область тяжелой цепи mAb IgG1f человека	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 200)
Тяжелая цепь 26D5-75616-348-F10-mAb	EVQLVESGGGLIQGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWV RQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN

	<p>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARA<u>AEFGLEDI</u>WGQGT  LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKT  HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN  STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY  SKLTVDKSRWQOGNMFSCSVMEALHNHYTQKSLSL  SPG (SEQ ID NO: 201)</p>
--	--

[000127] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антигенсвязывающему пептиду, содержащему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201.

[000128] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антигенсвязывающему пептиду, такому как, но не ограничиваясь ими, антители или фрагменту антитела, содержащему по меньшей мере одну VH и по меньшей мере одну VL. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна VH содержит определяющую комплементарность область 1 (VH-CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 1-12; определяющую комплементарность область 2 (VH-CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 13-22; или определяющую комплементарность область 3 (VH-CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 23-28. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна VL содержит по меньшей мере одну из: VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 29-37; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 38-43; или VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 44-51. В некоторых вариантах

осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела по изобретению, содержит VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, которые имеют 1, 2, 3 или 4 замены консервативных аминокислот.

[000129] В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, содержит по меньшей мере одну VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 52-83; и по меньшей мере одну VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентична последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 84-99.

[000130] В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна область VH и по меньшей мере одна область VL, приведенные в Таблице 2 настоящего документа, также включают вариантные последовательности, содержащие 1, 2, 3 или 4 замены консервативных аминокислот.

[000131] В некоторых вариантах осуществления изобретения тандемный Fab содержит последовательности, которые по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% и 99% идентичны последовательностям, приведенным в Таблице 4.

[000132] Настоящее изобретение дополнительно охватывает полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, которая частично или полностью кодирует антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, раскрытые в настоящем документе.

[000133] В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотиды содержат последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любую из последовательностей CDR, представленных в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотиды содержат последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любую из VH или VL, представленных в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотиды содержат последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любую из N-концевых частей тяжелых цепей или

полноразмерных легких цепей, представленных в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотиды содержат последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любой из тандемных Fab-фрагментов последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, представленных в Таблице 4.

[000134] Настоящее изобретение также охватывает полинуклеотиды, последовательности которых по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99% идентичны последовательности любого из раскрытых здесь полинуклеотидов. Настоящее изобретение дополнительно относится к вариантам полинуклеотидов, кодирующих фрагменты, аналоги и производные антигенсвязывающего пептида, такие как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, раскрытые в настоящем документе. Варианты полинуклеотидов могут содержать изменения в кодирующих областях, не кодирующих областях или в обеих областях. В некоторых вариантах осуществления варианты полинуклеотидов содержат изменения, которые приводят к молчащим заменам, добавлениям или делециям, но не изменяют свойства или активности кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидные варианты получают путем молчащих замен из-за вырожденности генетического кода. Варианты полинуклеотидов могут быть получены по целому ряду причин, например, для оптимизации экспрессии кодонов для конкретного хозяина.

[000135] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды по изобретению содержат кодирующую последовательность зрелого полипептида, слитую в той же рамке считывания с полинуклеотидом, кодирующим полипептид, который способствует, например, экспрессии и секреции полипептида из клетки-хозяина. В некоторых вариантах осуществления зрелый полипептид представляет собой антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды содержат последовательность, кодирующую последовательность лидерного полипептида, которая функционирует как секреторная последовательность для контроля транспорта полипептида из клетки. Полипептид, имеющий лидерную

последовательность, является пробелком, и он может иметь лидерную последовательность, расщепляемую клеткой-хозяином с образованием зрелой формы полипептида. Полинуклеотиды могут также кодировать пропротеин, который представляет собой зрелый белок плюс дополнительные 5'-аминокислотные остатки. Зрелый полипептид, имеющий пропоследовательность, является пробелком и представляет собой неактивную форму белка. После расщепления пропоследовательности остается активный зрелый белок. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды содержат кодирующую последовательность зрелого полипептида, слитую в той же рамке считывания с маркерной последовательностью, которая позволяет, например, очистить кодируемый полипептид.

[000136] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вектору, содержащему любой из представленных здесь полинуклеотидов. Используемый здесь термин «вектор» относится к конструкции, которая способна доставлять и, необязательно, экспрессировать один или несколько представляющих интерес полинуклеотидов, белков или последовательностей в клетке-хозяине. Примеры векторов включают, но не ограничиваются ими, вирусные векторы, векторы экспрессии "голой" ДНК или РНК, плазмидные, космидные или фаговые векторы, векторы экспрессии ДНК или РНК, связанные с катионными конденсирующими агентами, векторы экспрессии ДНК или РНК, инкапсулированные в липосомы, и некоторые эукариотические клетки, такие как клетки-продуценты.

[000137] Настоящее изобретение дополнительно относится к клеткам-хозяевам, содержащим векторы, представленные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой выделенную клетку. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка-хозяин продуцирует антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, представленные в настоящем документе. Подходящие клетки-хозяева включают прокариоты, дрожжи, клетки насекомых или высшие эукариотические клетки. Прокариоты включают грамотрицательные или грамположительные организмы, например *E. coli* или *bacilli*. Клетки высших эукариот включают установленные клеточные линии млекопитающих, как описано ниже. Также могут быть использованы бесклеточные системы трансляции. Подходящие векторы клонирования и экспрессии для использования

с бактериальными, грибковыми, дрожжевыми клетками-хозяевами и клетками-хозяевами млекопитающих в целом известны в данной области. Различные системы культивирования клеток млекопитающих или насекомых также успешно используются для экспрессии рекомбинантного белка. Экспрессия рекомбинантных белков также может быть осуществлена в клетках млекопитающих, поскольку такие белки, как правило, правильно уложены, должным образом модифицированы и полностью функциональны. Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают линии клеток почек обезьян COS-7, L-клетки, C127, 3T3, линии клеток яичника китайского хомячка (CHO), HeLa и линии клеток ВНК. Кроме того, бакуловирусные системы для продукции гетерологичных белков в клетках насекомых широко известны в данной области.

[000138] Антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела по изобретению, продуцируемый трансформированным хозяином, может быть очищен любым подходящим способом. Такие стандартные методы включают хроматографию (например, ионообменную, аффинную и колоночную хроматографию с исключением по размеру), центрифугирование, дифференциальную растворимость или любую другую стандартную методику очистки белков. Аффинные метки, такие как гексагистидин (SEQ ID NO: 221), домен связывания мальтозы, последовательность оболочки вируса гриппа и глутатион-S-трансфераза, могут быть присоединены к белку для облегчения очистки путем пропускания через соответствующую аффинную колонку. Выделенные белки также могут быть физически охарактеризованы с использованием таких методов, как протеолиз, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия и рентгеновская кристаллография. Способы очистки антител и других белков известны в данной области.

[000139] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, раскрытых в настоящем документе. В типичном варианте осуществления изобретения способ предусматривает: (a) культивирование клетки-хозяина, описанной выше, в условиях культивирования, которые способствуют продукции белка, так что клетка-хозяин продуцирует антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела; и (b) выделение антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела

или фрагмента антитела, из культивируемой клетки. Способы получения антигенсвязывающих пептидов, широко известные в данной области, могут быть использованы для получения антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела по изобретению.

[000140] В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, раскрытые в настоящем документе, можно использовать в качестве реагента для обнаружения. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, может быть помечен обнаруживаемой меткой. Термин «метка» при использовании в данном документе относится к поддающемуся обнаружению соединению, которое прямо или опосредованно конъюгировано с антигенсвязывающим пептидом, таким как, но не ограничиваясь ими, антителом или фрагментом антитела. Метка может обнаруживаться сама по себе (например, радиоизотопные метки или флуоресцентные метки) или, в случае ферментативной метки, она может катализировать поддающееся обнаружению химическое изменение субстрата. В некоторых вариантах осуществления метка выбрана из группы, состоящей из иммунофлуоресцентной метки, хемилюминесцентной метки, фосфоресцентной метки, ферментной метки, радиоактивной метки, авидина/биотина, частиц коллоидного золота, окрашенных частиц и магнитных частиц.

[000141] В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, образует связанный комплекс с соединением формулы (I) или (II) *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения связанный комплекс представляет собой иммунокомплекс. Обнаружение образования иммунных комплексов в целом хорошо известно в данной области и может быть выполнено с применением многочисленных подходов. В некоторых вариантах осуществления изобретения обнаружение проводят с помощью иммунологического анализа или иммуноанализа.

[000142] Используемый здесь иммунологический анализ относится к любому анализу, в котором используется специфичность связывания антитела с антигеном *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ можно использовать для определения присутствия или отсутствия молекулы-мишени в

биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ можно использовать для измерения количества или уровня молекулы-мишени. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула-мишень представляет собой иммунокомплекс антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, образованный с соединением формулы (I) или (II) *in vitro или in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула-мишень представляет собой само соединение формулы (I) или (II). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления изобретения иммунологический анализ включает, но не ограничивается ими, радиоиммуноанализ, иммуногистохимию, хемилюминесцентный иммуноанализ (CLIA), иммуноферментный анализ (EIA) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), вестерн-блоттинг, счетный иммуноанализ, проточную цитометрию, флуоресцентный анализ и сортировку клеток, активируемую флуоресценцией (FACS).

[000143] Используемый здесь биологический образец может представлять собой любой образец, полученный от субъекта. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой мочу, фекалии, слюну, цельную кровь, плазму, ткань органа, волосы, кожу, клетки или клеточные культуры. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой жидкий образец. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец можно фиксировать с помощью фиксатора. Например, обычно используются альдегидные фиксаторы, такие как формалин (формальдегид) и глутаровый альдегид.

[000144] Настоящее изобретение также относится к способу снижения антитромботического действия ингибитора FXIa или двойного ингибитора FXIa и калликрейна плазмы у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения антитромботического эффекта ингибитора FXIa. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор FXIa представляет собой соединение формулы (I) или II. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ предусматривает введение субъекту фармацевтически эффективной дозы антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий

пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, может связываться с соединением формулы (I) или (II) с высокой аффинностью и обращать его антитромботическое действие *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения связывание антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, с соединением формулы (I) или (II) может нейтрализовать его антитромботическое действие *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид связывается с ингибитором FXIa, например, с соединением формулы (I) или (II), и тем самым предотвращает связывание ингибитора FXIa с FXIa.

[000145] Термин «субъект» относится к любому животному, включая, но не ограничиваясь ими, людей, приматов, отличных от человека, и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом определенного лечения. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента-человека, который нуждается в лечении, предложенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения термины «субъект» и «пациент» используются здесь взаимозаменяемо.

[000146] Такие термины, как «лечение» или «лечить», используются взаимозаменяемо и относятся к терапевтическим мерам, которые излечивают, замедляют, уменьшают или ослабляют симптомы, обращают вспять или нейтрализуют эффект и/или останавливают прогрессирование заболевания или патологического состояния. Используемый здесь термин «лечение» означает введение по меньшей мере одного из антигенсвязывающих пептидов, таких как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела по изобретению. Термины «предотвратить» или «уменьшить риск» используются здесь для обозначения профилактических или превентивных мер, которые предотвращают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или уменьшают риск того, что у субъекта возникнет аномальное состояние по сравнению с индивидуумом, который не получает такого лечения. Таким образом, субъекты, нуждающиеся в лечении, включают тех, у кого уже имеется патологическое состояние (такое как тромбоз), тех, кто склонен к такому состоянию, и тех, у кого это состояние необходимо предотвратить.

[000147] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничивающийся ими, антитело или фрагмент антитела, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции включают терапевтические композиции и/или профилактические композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективную дозу антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Такие фармацевтически приемлемые эксципиенты обычно известны в данной области. Обычные эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, консерванты, солюбилизующие агенты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, дезинтегранты, глиданты, лубриканты, сорбенты, носители, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки, соли (вещества по изобретению могут быть предоставлены в форме фармацевтически приемлемой соли), буферов, покрывающих агентов и антиоксидантов. Примеры эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, физиологический раствор, забуференный физиологический раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол, сахарозу, сорбит и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемые эксципиенты представляют собой неактивные ингредиенты. Однако понятно, что фармацевтически приемлемые эксципиенты могут в некоторых случаях влиять на технологию производства, качество, безопасность или эффективность фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции могут также содержать терапевтически активные агенты в дополнение к антигенсвязывающему пептиду, такому как, но не ограничиваясь ими, антителу или фрагменту антитела по изобретению.

[000148] Фармацевтические композиции по изобретению могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированном (лиофильно высушенном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды или физиологического раствора для инъекций, непосредственно перед употреблением.

Растворы для инъекций и суспензии для экстенпорального применения можно готовить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

[000149] Фармацевтические композиции можно вводить удобным и подходящим образом в зависимости от области их применения. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции можно вводить парентеральным путем. В некоторых вариантах осуществления изобретения парентеральный путь введения может быть внутривенным, внутривенным, внутримышечным, внутривенным, интраназальным или внутрикожным путем введения.

[000150] Фармацевтические композиции, адаптированные для чрескожного введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей, предназначенных для того, чтобы оставаться в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Например, активный ингредиент может быть доставлен из пластыря с помощью ионофореза, как в общих чертах описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986).

[000151] Фармацевтические композиции, адаптированные для назального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, включают крупнозернистый порошок с размером частиц, например, в диапазоне от 20 до 500 микрон, который вводят таким же образом, как и нюхательный табак, т.е. путем быстрого вдыхания через носовой проход из контейнера с порошком, поднесенного близко к носу. Подходящие композиции, в которых носитель представляет собой жидкость, для введения в виде назального спрея или назальных капель включают водные или масляные растворы активного ингредиента.

[000152] Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, могут включать водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают препарат по существу изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Вспомогательные вещества, которые можно использовать для растворов для инъекций, включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла.

[000153] Термины «эффективная доза», «терапевтически эффективная доза» и «фармацевтически эффективная доза» используются здесь взаимозаменяемо, и они относятся к дозе, достаточной для оказания физиологического эффекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, представленных в настоящем документе, относится к количеству антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, эффективного для снижения или нейтрализации антитромботического действия соединений, раскрытых в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение одной фармацевтически эффективной дозы антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, может немедленно обратить антитромботический эффект соединения формулы (I) или (II) у субъекта с тяжелым кровотечением. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение одной фармацевтически эффективной дозы антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, имеет ограниченную продолжительность действия. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, имеет продолжительность действия, достаточную для того, чтобы обратить антитромботический эффект соединения формулы (I) или (II). Между тем, разовая фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, имеет достаточно короткую продолжительность действия, чтобы позволить возобновить антитромботическую терапию вскоре после введения одной фармацевтически эффективной дозы и минимизировать период повышенного риска тромбоэмболических осложнений.

[000154] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза может быть определена эмпирически и обычным образом в зависимости от достигаемой цели. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения доза соединения формулы (II) варьирует от приблизительно 25 миллиграммов (мг) *quaque die* (*q.d.* или один раз в день) до приблизительно 375 мг *bis*



составляет приблизительно 75 мг *b.i.d.* В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, составляет приблизительно 100 мг *b.i.d.* В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, составляет приблизительно 150 мг *b.i.d.* В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, составляет приблизительно 175 мг *b.i.d.* В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, составляет приблизительно 200 мг *b.i.d.* В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, составляет приблизительно 375 мг *b.i.d.*

[000156] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, определяется главным образом по отношению к дозе соединения формулы (I) или (II) введенного ранее. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза содержит антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к дозе соединения формулы (I) или (II) введенному субъекту ранее. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза содержит антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, в молярном соотношении по меньшей мере от приблизительно 2:1 до приблизительно 10:1 к дозе соединения формулы (I) или (II), которые вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза содержит антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 15:1, 20:1,

25:1, 30:1, 35 :1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1 или 100:1 к дозе соединения формулы (I) или (II), введенной субъекту ранее.

[000157] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза содержит антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к количеству соединения формулы (I) или (II), которое уже присутствует в субъекте. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза содержит антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, в молярном соотношении по меньшей мере от приблизительно 2:1 до приблизительно 10:1 к количеству соединения формулы (I) или (II), присутствующего у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза включает антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35 :1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, или 100:1 к количеству соединения формулы (I) или (II), присутствующему у субъекта.

[000158] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективная доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, рассчитывается в массовом отношении. Например, молекулярная масса (ММ) антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, может приблизительно в 75 раз превышать ММ соединения формулы (II). В этом примере на каждые приблизительно 100 мг соединения формулы (II) эквивалентный молярный вес антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, составляет приблизительно 7,5 грамма. Таким образом, специалист в данной области может легко рассчитать массовое отношение антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, к соединению формулы (I) или (II), поскольку их молярные массы легко доступны для оценки из раскрытия настоящего изобретения.

[000159] В некоторых вариантах осуществления изобретения доза антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или

фрагмента антитела, будет определяться в клинических исследованиях. Перед этими исследованиями выполняется компьютерное моделирование и симуляция, в которых используют (1) фармакокинетические и фармакодинамические данные человека (из исследований фазы 1), (2) кинетику связывания и (3) прогнозируемые параметры фармакокинетики человека.

[000160] Антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела по изобретению, можно вводить одновременно с или после введения соединения формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят одновременно с введением соединения формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят сразу после введения соединения формулы (I) или (II). В типичном варианте осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят приблизительно через 30 минут после начала введения соединения формулы (I) или (II). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят приблизительно через 20 минут после завершения введения соединения формулы (I) или (II). Однако введение антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела, и соединения формулы (I) или (II) может быть одновременным или последовательным в любом порядке, который специалист сочтет целесообразным.

[000161] Антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела по изобретению, можно вводить любым путем, который специалист сочтет подходящим. В одном варианте осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят более одного раза в день. В некоторых

вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят в течение менее чем приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий пептид, такой как, но не ограничиваясь ими, антитело или фрагмент антитела, вводят в течение более чем приблизительно 10 минут.

[000162] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу определения уровня соединения формулы (I) или (II) в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ предусматривает приведение биологического образца в контакт с антигенсвязывающим пептидом, таким как, но не ограничиваясь ими, антителом или фрагментом антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ предусматривает определение уровня связанного комплекса соединения формулы (I) или (II) и антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ предусматривает приведение биологического образца в контакт с антигенсвязывающим пептидом, таким как, но не ограничиваясь ими, антителом или фрагментом антитела, а затем определение уровня связанного комплекса соединения и антигенсвязывающего пептида, такого как, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента антитела.

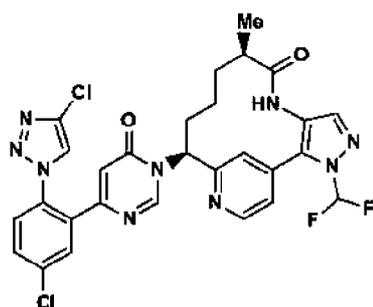
[000163] Широта и объем настоящего раскрытия не должны ограничиваться каким-либо из вышеописанных иллюстративных аспектов, а должны определяться только формулой изобретения и ее эквивалентами.

[000164] Содержание всех цитируемых ссылок (включая ссылки на литературу, патенты, патентные заявки и веб-сайты), которые цитируются в настоящей заявке, включено посредством ссылки во всей их полноте для любой цели, как и цитируемым в ней ссылках.

**Примеры**

[000165] Пример 1: Получение человеческих моноклональных антител против соединения А с использованием трансгенных мышей, экспрессирующих гены человеческих антител – Получение антигена и родственных соединений

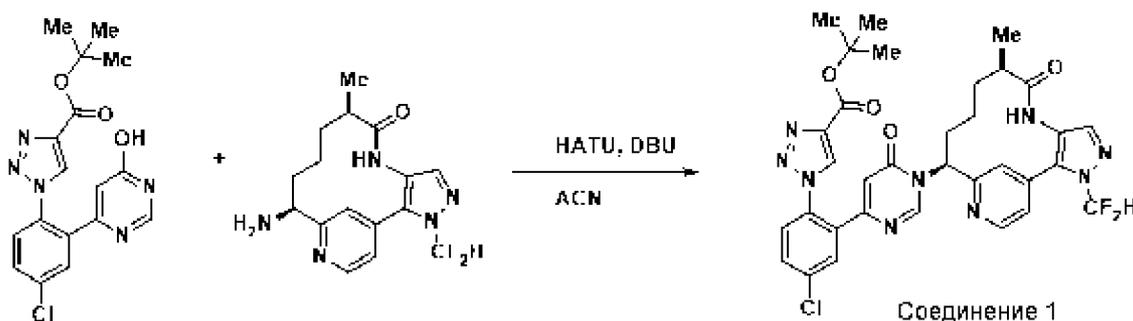
[000166] Полностью человеческие моноклональные антитела к соединению А, специфичному ингибитору фактора XIa, получали путем иммунизации трансгенных мышей вариантами соединения А, конъюгированными с гемоцианином лимфы улитки (KLH) (показано ниже).



Соединение А

Пример 1А. Синтез соединения 3

[000167] Стадия 1: Синтез трет-бутил-1-(4-хлор-2-(1-((5R,9S)-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21H-3-аза-1(4, 2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклонофан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (соединение 1)



Соединение 1

[000168] В колбу на 100 мл, содержащую белую суспензию трет-бутил-1-(4-хлор-2-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (105 мг, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (3,7 мл) добавляли HATU (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-

1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат) (117 мг, 0,31 ммоль) и DBU (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) (55,0 мкл, 0,37 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. (5*R*,9*S*)-9-амино-21-(дифторметил)-5-метил-21*H*-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он (94 мг, 0,281 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего ее концентрировали досуха. Остаток растворяли в 1 мл EtOAc и загружали в колонку Isco 40 г. Продукт элюировали линейным градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексане в течение 35 минут. Продукт элюировался при 100% EtOAc. Трет-бутил-1-(4-хлор-2-(1-((5*R*,9*S*)-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21*H*-3-аза-1(4,2)-пиридина)-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (161 мг, 0,233 ммоль, выход 83 %), выделяли в виде белого твердого вещества.

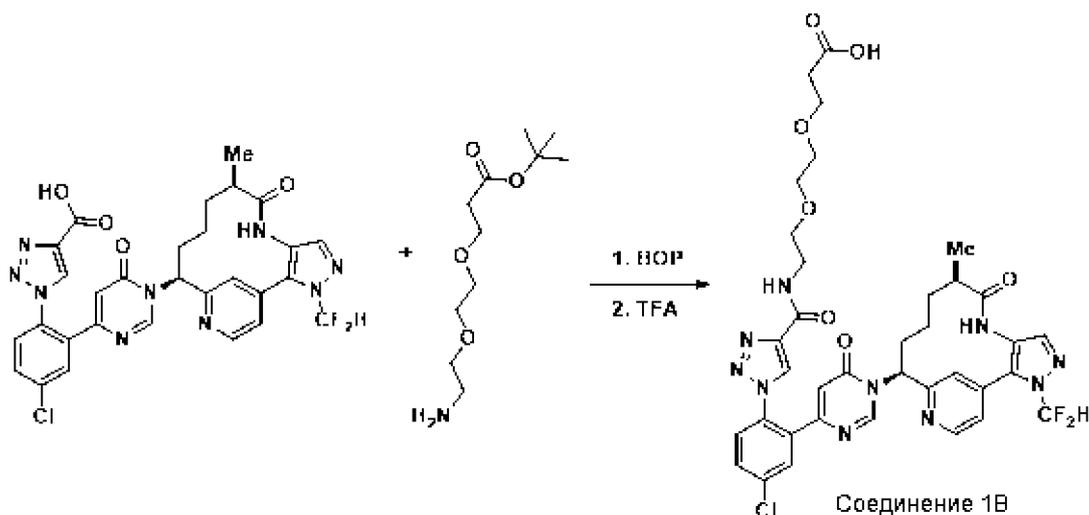
Стадия 2: Синтез гидрохлорида 1-(4-хлор-2-(1-((5*R*,9*S*)-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21*H*-3-аза-1(4,2)-пиридина)-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (соединение 1A)



[000169] Трет-бутил-1-(4-хлор-2-(1-((5*R*,9*S*)-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21*H*-3-аза-1(4,2)-пиридина)-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (161 мг, 0,233 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов, после чего контролировали удаление защиты с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали досуха и дополнительно сушили в течение ночи в вакууме. Гидрохлорид 1-(4-хлор-2-(1-((5*R*,9*S*)-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21*H*-3-аза-1(4,2)-пиридина)-2(5,4)-пиразолациклононафан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-

триазол-4-карбоксилата (150 мг, 0,223 ммоль, 96 % выход) выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез 3-(2-(2-(1-(4-хлор-2-(1-((5R,9S))-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пирозолацклононафан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)этокси)этокси)пропановой кислоты (соединение 1B)



[000170] Гидрохлорид 1-(4-хлор-2-(1-((5R,9S)-21-(дифторметил)-5-метил-4-оксо-21H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пирозолацклононафан-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (40 мг, 0,063 ммоль), трет-бутил-3-(2-(2-аминоэтокси)этокси)пропаноат (14,67 мг, 0,063 ммоль) и триэтиламин (8,77 мкл, 0,063 ммоль) растворяли в DMF (N,N-диметилформаид) (2 мл). Добавляли ВОР (гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония) (27,8 мг, 0,063 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Остаток концентрировали досуха, а затем разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) и TFA (трифторуксусной кислотой) (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем концентрировали до сухого остатка.

[000171] Очистку соединения 1 осуществляли препаративной ВЭЖХ.

[000172] Препаративная ВЭЖХ: Колонка = Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм (30 x 100 мм)

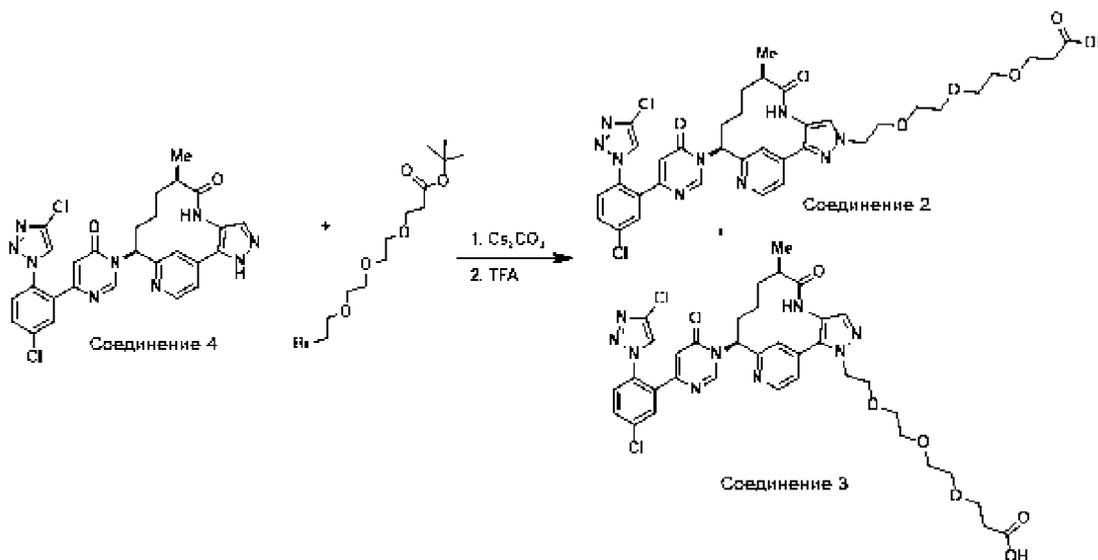
[000173] Растворитель А = 10 % MeOH, 90 % воды, 10 mM ацетата аммония.

[000174] Растворитель В = 90 % MeOH, 10 % воды, 10 мМ ацетата аммония.

[000175] Линейный градиент от 25% В до 100% В

Пример 1В. Синтез соединения 2 и 3

Синтез 3-(2-(2-(2-((5R,9S))-9-(4-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил))фенил)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-5-метил-4-оксо-21H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(3,4)-пиразолациклононафан-21-ил)этоксид)этоксид)этоксид)пропановой кислоты (соединение 2) и 3-(2-(2-(2-((5R,9S))-9-(4-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-5-метил-4-оксо-21H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-21-ил)этоксид)этоксид)этоксид)пропановой кислоты (соединение 3)



[000176] (5R,9S)-9-(4-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-5-метил-21H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(5,4)-пиразолациклононафан-4-он (соединение 4) (70 мг, 0,121 ммоль), трет-бутил-3-(2-(2-(2-бромэтоксид)этоксид)этоксид)пропаноат (41,4 мг, 0,121 ммоль) и карбонат цезия (39,6 мг, 0,121 ммоль) нагревали до 60°C в DMF (N,N-диметилформамид) (3 мл) в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и TFA (2 мл), а затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Очистку полученных соединений 2 и 3 осуществляли препаративной ВЭЖХ.

[000177]       Препаративная ВЭЖХ: Колонка = Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм (30 x 100 мм)

[000178]       Растворитель А = 10 % MeOH, 90 % воды, 10 mM ацетата аммония.

[000179]       Растворитель В = 90 % MeOH, 10 % воды, 10 mM ацетата аммония.

[000180]       Линейный градиент от 25% В до 100% В

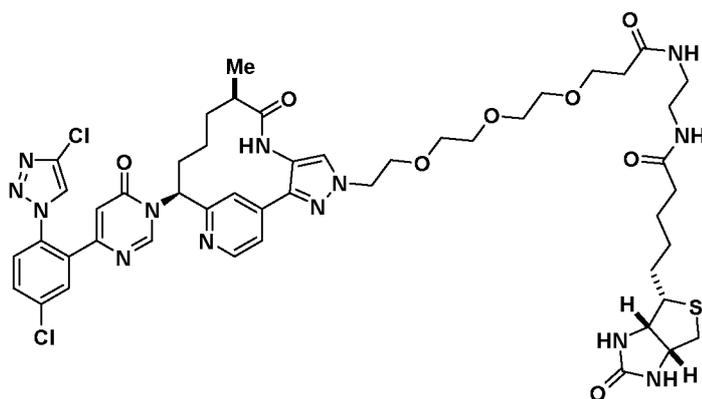
[000181]       Соединение 2 (40 мг, 0,051 ммоль, выход 41,8%) и соединение 3 (15 мг, 0,019 ммоль, выход 15,51%) выделяли в виде белых твердых веществ.

[000182]       Соединение 2, соединение 3 и соединение 1 конъюгировали с BSA и KLH для иммунизации и скрининга методом ELISA.

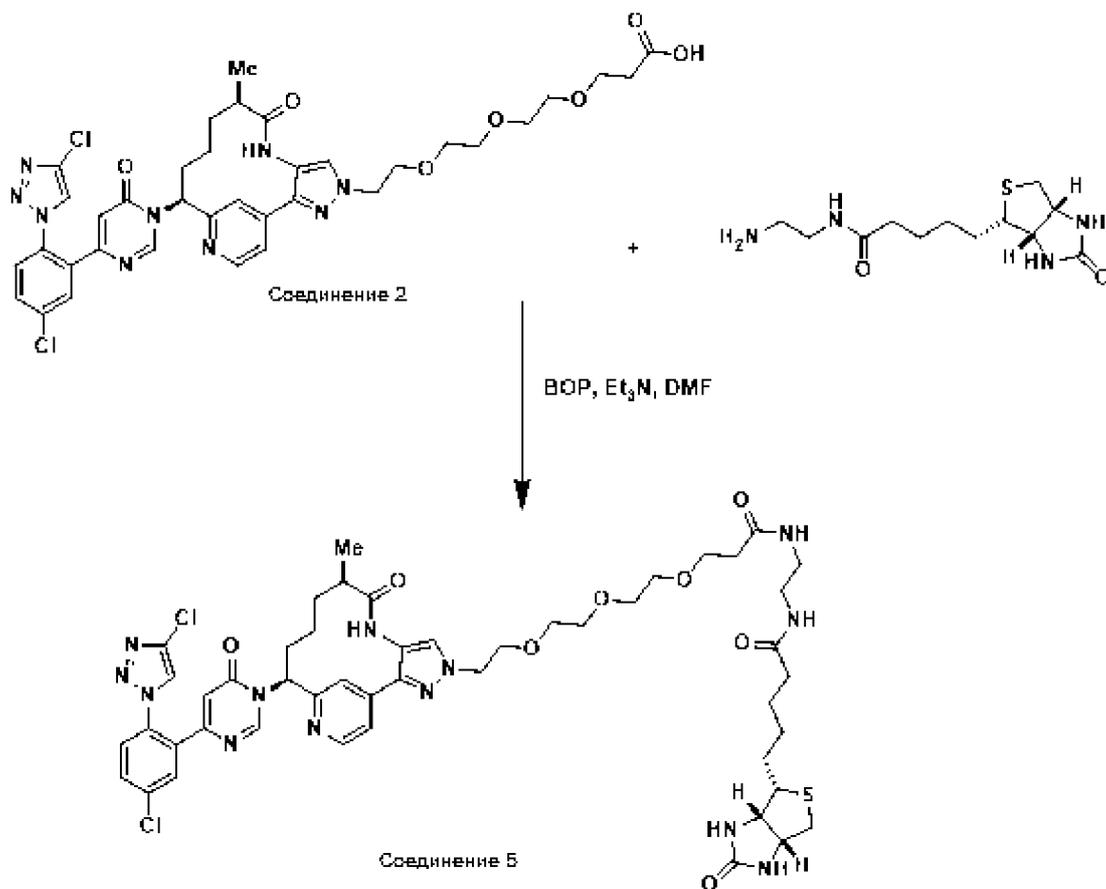
[000183]       Конъюгирование с KLH: 2 мг образца соединения 1, 2 или 3 растворяли в 90 мкл DMSO, затем в 390 мкл буфера MES, и перемешивали на вортексе. Затем к смеси добавляли 200 мкл KLH (исходный раствор 10 мг/мл). Наконец, добавляли 50 мкл EDC (исходный раствор 20 мг/мл). Образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов в темноте, а затем подвергали диализу против 5 л 1xDPBS (Lonza, кат. № 17-512Q).

Конъюгирование с BSA: 2 мг образца соединения (соединение 2, соединение 3 или соединение 1) растворяли в 200 мкл DMSO с последующим добавлением 200 мкл буфера для конъюгации MES (MES, pH 4,7) и перемешивали на вортексе. Затем к смеси добавляли 400 мкл BSA (исходный раствор 5 мг/мл). Наконец, добавляли 50 мкл EDC (исходный раствор 20 мг/мл). (Т.е. добавляли для соотношения 10x соединение :1x носитель :2x активирующий агент). Образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов в темноте и затем подвергали диализу против 5 л 1xDPBS (Lonza, кат. № 17-512Q).

[000184]       Соединение 5 (меченая биотином версия соединения 2) имеет следующую структуру:



[000185] Синтез N-(1-((5R,9S)-9-(4-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-5-метил-4-оксо-21H-3-аза-1(4,2)-пиридина-2(3,4)-пиразолациклононафан-21-ил)-12-оксо-3,6,9-триокса-13-азапентадекан-15-ил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамида (соединение 5)



[000186] Соединение 2 (16 мг, 0,02 ммоль), N-(2-аминоэтил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид (5,9 мг, 0,02 ммоль), биотин и триэтиламин (2,9 мкл, 0,02 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли ВОР (9,1 мг, 0,02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ.

[000187] Препаративная ВЭЖХ: Колонка = Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм (30 x 100 мм)

[000188] Растворитель А = 10 % MeOH, 90 % воды, 10 mM ацетата аммония.

[000189] Растворитель В = 90 % MeOH, 10 % воды, 10 mM ацетата аммония.

[000190] Линейный градиент от 25% В до 100% В

[000191] Соединение 5 (18 мг, 80%) выделяли в виде белого твердого вещества.

[000192] Пример 2: Получение человеческих моноклональных антител против соединения А с использованием трансгенных мышей, экспрессирующих гены человеческих антител – Иммунизация мышей

[000193] Человеческие антитела против соединения А получали путем иммунизации мышей линии трансгенных мышей HCo42:01 KCo5:01 [J/K] Ig человека (Lonberg, Handbook of Experimental Pharmacology 113:49, 1994; Lonberg et al. Nature 368:856, 1994). Иммуноген представлял собой смесь трех конъюгированных форм (KLH-соединение): соединение 1-KLH, соединение 2-KLH и соединение 3-KLH вместе с адьювантом Ribi (RA). Протокол иммунизации состоял из инъекций смеси иммуногенов в подушечки лап в адьюванте Рибби. Мышей иммунизировали каждые три-пять дней в течение трех недель, осуществляя в общей сложности семь инъекций, и лимфатические узлы собирали после бустерной инъекции за день до сбора тканей. Эксперименты *in vivo* проводились в соответствии с правилами Комитета по уходу и использованию животных компании Bristol-Myers Squibb. Лимфатические узлы от трех иммунизированных мышей собирали, гомогенизировали и объединяли. Гибридомы получали путем электрослияния с помощью электрического поля с партнером по слиянию мышинной миеломы SP2/0-Ag14 (ATCC CRL-1581™). Слитые клетки высевали в многолуночные планшеты в селективной среде НАТ на 7 дней и затем подвергали скринингу с помощью ELISA на связывание антигена. На основании этих результатов для дальнейшего анализа субклонирования и

секвенирования были отобраны гибридные клоны 1H2, 9C8, 24H1 и 26D5 из слияния 6938. Субклонированные гибридомы размножали до 400 мл культур для очистки. Секретированные полностью человеческие антитела очищали с помощью аффинной хроматографии с белком А. Полностью человеческое антитело с наилучшей эффективностью из субклона гибридомы 1873.6938.26D5.D12 (обозначаемое здесь как «26D5») в конечном итоге было доведено до созревания аффинности.

[000194] Пример 3: Созревание аффинности антител

[000195] Кампания по созреванию аффинности была проведена на mAb 26D5 человека, чтобы улучшить его аффинность к соединению А. Сначала последовательность mAb 26D5 сравнивали с ближайшими последовательностями генов V и J зародышевой линии человека (Фиг. 1A-B). Чтобы снизить риск иммуногенности у людей, положения каркаса, которые отличались от зародышевой линии, мутировали или возвращали к последовательности зародышевой линии, в результате чего получали человеческое mAb 26D5-GV-Q (которое в формате полностью человеческого антитела также упоминается здесь как P1-072226), которое сохранило сходное связывание с соединением А. mAb 26D5-GV-Q (P1-072226) стало отправной точкой для мутационного сканирования, в ходе которого измеряли относительную пригодность каждой возможной замены одной аминокислоты в положениях CDR антитела, показанных на Фиг. 2. Подходы к глубокому мутационному сканированию описаны в Araya et al., *Trends in Biotechnology* 29:435, 2001; Forsynth et al., *mAbs* 5:523, 2013; и в Wrenbeck et al., *Curr. Opin. Struct. Biol.* 45:36, 2017. Сначала создавали библиотеку scFv (одноцепочечных), в которой каждая отдельная аминокислотная замена была создана с использованием олигонуклеотидов NNK в положениях CDR, показанных на Фиг. 2. При создании этой библиотеки одиночных мутантов сконструировали несколько олигонуклеотидов, каждый из которых отдельно включал кодон NNK в одном положении, где N = A, C, G, T и K = G, T. Использование этих вырожденных кодонов позволило кодировать все 20 встречающихся в природе аминокислот (плюс стоп-кодон) в положении, где был включен кодон NNK. Определение по Kabat использовали для всех CDR, кроме HCDR1, где использовали определение по AbM (Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.* 45:3832, 2008; Swindells et al., *J. Mol. Biol.* 429:356, 2017), и положения 60-65 HCDR2 не включали в анализ. Затем с использованием дисплея мРНК (Xu et al., *Chemistry & Biology* 9: 933, 2002; Roberts and Szostak, *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA 94:12297, 1997; Kurz et al., Nucleic Acids Res. 28: E83, 2000), ДНК-библиотеку подвергали одному циклу транскрипции и трансляции *in vitro*, во время которых кодирующая мРНК сливалась с ее собственной белковой молекулой scFv посредством пурамициновой связи. Во время селекции любые scFv, связывающие соединение 5 (меченую биотином версию соединения 2), захватывали магнитными стрептавидиновыми гранулами, элюировали и амплифицировали с помощью ПЦР. Наконец, как созданную исходную библиотеку ДНК, так и элюированную ДНК (кодирующую scFv, связывающуюся с соединением 5) секвенировали с использованием секвенирования следующего поколения (NGS).

[000196] Для анализа данных NGS последовательности прямого и обратного считывания с парными концами из NGS собирали с использованием FLASH (Magoc and Salzberg, Bioinformatics 27:2957, 2011) и группировали в соответствии с положением мутации и идентичностью мутантной аминокислоты. Все последовательности низкого качества и последовательности, содержащие множественные мутационные сайты, исключали из анализа. Затем частоту каждой последовательности в популяции после отбора делили на частоту в исходной популяции, получая коэффициент обогащения (ER). Другими словами, коэффициент обогащения представляет собой количество конкретного варианта последовательности в образце, связанном с соединением 5, деленное на количество в исходной библиотеке. Затем это нормализовали к коэффициенту обогащения исходного mAb 26D5-GV-Q. Таким образом оценивали влияние на связывание соединения 5 (и, таким образом, как вывод, А) каждой отдельной аминокислотной замены в областях CDR, как обсуждается в настоящем документе. На Фиг. 3А показана тепловая карта LCDR1, которая была создана с использованием анализа данных сканирования мутаций и которая позволяет интерпретировать взаимосвязь между последовательностью и активностью отдельных аминокислотных замен. Как правило, погрешность этого метода приблизительно двукратна. Таким образом, значения коэффициента обогащения (ER) от 0,5 до 2 считаются нейтральными заменами, т.е. заменами, которые сохраняют свойства связывания с соединением 5. Значения ER выше 2 считаются благоприятными или предпочтительными для связывания, а значения ER менее 0,5 считаются неблагоприятным для связывания. На Фиг. 3В-Е показаны тепловые карты для остальных CDR.

[000197] На основе рассчитанных коэффициентов обогащения по данным NGS синтезировали гены переменной области для одиночных подходящих аминокислотных замен и их комбинаций, и эти гены клонировали в векторы экспрессии IgG с Fc-областью IgG1f человека и каппа-областью LC человека (СК). Векторы транзientно трансфицировали в клетки Expi293 НЕК в небольшом количестве (культура 2 мл), и очищали с использованием фильтрующего планшета с белком А. Белки IgG оценивали с помощью SPR (поверхностный плазмонный резонанс) и по функциональной активности (см. данные ниже). Последовательности представляющих интерес антител, которые были идентифицированы после этой оценки, показаны на Фиг. 4А-В.

[000198] В частности, потомство 26D5-295-B08 было выбрано для дальнейшего созревания аффинности с использованием трех разных дизайнов библиотек. Для первого дизайна проводили второе мутационное сканирование 26D5-295-B08, рандомизировавшее остатки, показанные на Фиг. 5. В этом втором мутационном сканировании положения вне определений CDR по Kabat и/или AbM были рандомизированы на основе их близости к соединению А в сокристаллической структуре. Тепловые карты мутационного сканирования 26D5-295-B08 показаны на Фиг. 6А-Ф. Как и ранее, синтезировали гены переменной области для одиночных подходящих аминокислотных замен и их комбинаций, и эти гены клонировали в векторы экспрессии IgG1f для анализов. Интересующие mAb, которые были идентифицированы при мутационном сканировании 26D5-295-B08, включали: 26D5-75202-343-A09, 26D5-75229-343-A10, 26D5-75203-343-B09, 26D5-75017-343-F04, и 26D5-75214-343-F06 (последовательности см. в Таблицах 1-3). Все человеческие антитела, раскрытые в примерах, представлены в формате IgG1f (например, SEQ ID NO: 200) и каппа-формате LC человека (например, SEQ ID NO: 204), если специально не указано иное.

[000199] Кроме того, на основе 26D5-295-B08 конструировали две комплексные библиотеки (чипов и легированная) для более полной рандомизации представляющих интерес положений (Фиг. 7А-В). Библиотеку чипов конструировали таким образом, чтобы она содержала одинарные и двойные замены всех аминокислот (кроме цистеина и метионина) в CDR и фланкирующих положениях каркаса с некоторыми дополнительными модификациями, как показано на Фиг. 7А. В дизайне эксперимента также удаляли последовательности, содержащие химические компоненты, и синтез

проводили с помощью олигонуклеотидов-чипов (Twist Bioscience). Легированную библиотеку создавали для рандомизации на HCDR3 и окружающих остатках каркаса, чтобы получить доступ к более чем двум мутациям в пределах одной CDR. Олигонуклеотиды ДНК, кодирующие эту библиотеку, создавали путем «легирования» рандомизированной области на основе последовательности ДНК 26D5-295-B08. Для каждого нуклеотида в рандомизированной области, олигонуклеотид содержал 70% основания ДНК 26D5-295-B08 и по 10% каждого из других оснований. Например, если ДНК 26D5-295-B08 имеет G в определенном положении, то легированный олигонуклеотид будет содержать 70% G, 10% A, 10% C и 10% T в этом положении. Это обеспечивает более глубокую рандомизацию интересующих областей, в то же время смещая библиотеку к исходной родительской последовательности. Олигонуклеотиды использовали для создания отдельных библиотек scFv чипов и ДНК с допингом. Эти библиотеки отбирали с использованием дисплея мРНК в соответствии с приведенным выше протоколом, но с несколькими последовательными раундами, включающими скорости диссоциации на более поздних раундах. Полученные популяции секвенировали с использованием NGS, и данные анализировали с целью выбора варибельных областей для синтеза и клонирования в векторы экспрессии IgG для дальнейшего тестирования. Интересующие mAb, которые идентифицировали из библиотеки чипов, включали: 26D5-75592-348-A04, 26D5-75768-348-A10, 26D5-75576-348-B03, 26D5-75746-348-C07, 26D5-75747-348-D07 и 26D5-75602-348-F04 (последовательности см. в Таблицах 1–3). Из легированной библиотеки идентифицировали mAb 26D5-75616-348-F10 как интересующее антитело. На Фиг. 8А-В показаны интересующие последовательности, полученные в результате созревания аффинности mAb 26D5-295-B08.

[000200] Для подтверждения маломасштабных результатов векторы экспрессии представляющих интерес антител транзientно трансфицировали в клетки Expi293 НЕК в масштабе 340 мл, очищали с использованием предварительно упакованной колонки POROS A объемом 20 мл, буфер заменяли на PBS с использованием фильтра Amicon 30K MWCO, стерильно фильтровали через фильтр PES 0,2 мкм, разделяли на аликвоты и хранили при -80°C. Масса каждого образца была подтверждена с помощью ЖХ/МС и охарактеризована с помощью аналитической SEC.

[000201] Пример 4: Характеризация mAb с помощью хромогенного ферментативного анализа

[000202] Способность mAb сохранять ферментативную активность FXIa в присутствии соединения А использовали в качестве скринингового анализа антител с улучшенной аффинностью. В анализе использовали хромогенный пептид S-2366 от Chromogenix в качестве ферментного субстрата для фактора XIa. Каждое тестируемое mAb серийно разбавляли от 100 нМ до 1,5 нМ и инкубировали с 2,5 нМ соединения А или с контрольным соединением в течение 10 минут при 37°C. Затем в смесь добавляли хромогенный субстрат S-2366 до конечной концентрации 0,5 мМ и человеческий фермент FXIa (Haematologic Technologies, Inc.; HCZIA-0160) добавляли до конечной концентрации 0,2 нМ. Концентрация 2,5 нМ соединения А вызывала ~90% ингибирование активности FXIa, т.е. обеспечивая почти полное блокирование FXIa. Описанный здесь анализ обеспечил получения значимого динамического диапазона. Для измерения скорости гидролиза субстрата планшеты немедленно считывали на Molecular Devices SPECTRAmax при OD 405 нм при 37°C. Сигнал нормализовали до 0% активации (фермент FXIa с соединением А) и 100% активации (фермент FXIa без ингибитора). Определяли EC<sub>50</sub> для антител, которые реверсировали 50% или более ингибирования, индуцированного соединением А. Пример результатов показан на Фиг. 9.

[000203] Пример 5: Получение α Fab-фрагментов рекомбинантного антитела к соединению А

[000204] Отобранные антитела клонировали в виде немеченых Fab-фрагментов антител в вектор рТТ5 для экспрессии Expi293. См. SEQ ID NO для последовательностей Fab. Оптимизированные последовательности ДНК были получены от GenScript для экспрессии на млекопитающих. Для экспрессии в масштабе 1 л, 900 мл клеток при концентрации  $3 \times 10^6$  клеток/мл высевали в 2-литровую колбу Corning. Добавляли 0,25 мг каждой ДНК-конструкции тяжелой цепи и легкой цепи к 50 мл Opti-MEM™. Инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре 4,1 мл ExpiFectamine™ в 150 мл Opti-MEM™, а затем 50 мл из указанных выше 150 мл добавляли к смеси ДНК/Opti-MEM™, и инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре. Эту общую смесь для трансфекции объемом 100 мл добавляли к 900 мл клеток и помещали в шейкер при 37°C (125 об/мин, 8% CO<sub>2</sub> в воздухе). Продуцирующую

смесь подпитывали 2 mM VPA и 50 мл эффективной питательной смеси В СНО CD в первый день. Тестировали жизнеспособность клеток, и продукт собирали на 5-й день. Средняя жизнеспособность клеток/плотность клеток составляла 80%/ $6 \times 10^6$  клеток/мл. Продукты центрифугировали при 2000 об/мин при 4°C в течение 20 минут. Кондиционированный супернатант среды фильтровали через фильтры 0,2 мкм. Колонку rProteinA Sepharose FF объемом 30 мл промывали 2 объемами колонки (CV) 6M гуанидином, 2 CV 0,033M HCl и затем уравнивали в 1x PBS по Дульбекко. Проверяли, что pH супернатанта >7,0, и затем его загружали в колонку с rProteinA Sepharose со скоростью 10 мл/мин. Связывание rProteinA посредством взаимодействия каркасного белка А наблюдали для всех потомков 1873.6938.26D5.D12, включая варианты с созревшей аффинностью. Колонку промывали 1xDPBS до достижения исходного уровня, а затем элюировали 80 mM ацетата натрия (pH 2,8) в контейнер, наполненный приблизительно 20 мл трис-HCl (pH 8,0), чтобы белок мог нейтрализоваться при элюировании. Затем колонку нейтрализовали 1xDPBS. Элюированный образец концентрировали до <10 мл и загружали в уравновешенную (1xDPBS) колонку S200 26/600 со скоростью 2,5 мл/мин. Фракции по пять мл собирали со скоростью 2,5 мл/мин и анализировали с помощью SDS-PAGE и хроматографии для объединения. Типичные выходы составили 150-250 мг/л очищенного Fab-фрагмента антитела.

[000205] Пример 6: Характеристика mAb и Fab с помощью анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (Biacore™)

[000206] Связывание гибридного экспрессированного исходного mAb 26D5 (VH SEQ ID NO: 83 и VL SEQ ID NO: 98 в формате IgG1f) (P1-072224) и mAb с созревшей аффинностью с соединением А исследовали с помощью SPR (Biacore™) с использованием метода захвата белка А. В качестве проточного буфера использовали 1xPBS (фосфатно-солевой буфер, pH 7,4) с 0,05% Tween 20 и 2% DMSO. Эксперименты по связыванию проводили при 37°C. Белок А наносили на сенсорный чип CM5 S-серии (Cytiva, кат. номер 29149603) с высокой плотностью (2000+ RU белка А). Иммунизацию белка А проводили, используя стандартную процедуру иммобилизации аминокислотного сочетания, рекомендованную производителем. Затем антитело с созревшей аффинностью захватывали в концентрации 2 мкг/мл на поверхности белка А при скорости потока 3 мкл/мин в течение 2 минут. Затем соединение А вводили поверх захваченного антитела в

концентрациях, охватывающих диапазон 100-3 нМ (100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 нМ) (Фиг. 10), и в концентрациях для скрининга, охватывающих диапазон 100-3 нМ (100, 33, 11 нМ), в течение 2 минут при скорости потока 100 мкл/мин и диссоциации в течение не менее 450 секунд. Поверхность чипа регенерировали после каждого цикла 40-секундным импульсом 10 мМ глицина, рН 1,5. Фоновое связывание только с поверхностью белка А использовали для вычитания неспецифического связывания. Все эксперименты проводились на приборе поверхностного плазмонного резонанса Biacore T200 с использованием программного обеспечения Biacore T200 Control v.2. Анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения для оценки результатов Biacore T200 v.3.1. Кажущееся сродство определяли только для ранжирования, поскольку скорости диссоциации были слишком низкими, чтобы их можно было измерить с помощью Biacore. Пример данных при анализе связывания показан на Фиг. 10, а данные при анализе связывания представлены в Таблице 10. Названия mAb в Таблице 10 относятся к mAb, имеющим последовательности цепей H и L соответствующих Fab, указанных в Таблице 3, в формате IgG1f.

Таблица 10: Данные SPR

[000207] Захват mAb Biacore Protein A

Название	Ka (1/Мс)	Kd (1/с)	KD (М)	Температура
26D5-75229-343-A10-mAb	7,7E5	<5E-5	<0,07 нМ	37°C
26D5-75214-343-F06-mAb	1,2E6	<5E-5	<0,05 нМ	37°C
26D5-75202-343-A09-mAb	5,9E5	<5E-5	<0,09 нМ	37°C
26D5-75203-343-B09-mAb	1,2E6	<5E-5	<0,05 нМ	37°C
26D5-75616-348-F10-mAb	1,7E6	<5E-5	<0,03 нМ	37°C
26D5-75768-348-A10-mAb	3,8E6	<4,1E-4	<0,1 нМ	37°C
26D5-75747-348-D07-mAb	2,0E6	<5E-5	<0,02 нМ	37°C

26D5-75602-348-F04-mAb	9,1E5	<5E-5	<0,05 нМ	37°C
26D5-75576-348-B03-mAb	8,8E5	<5E-5	<0,06 нМ	37°C
26D5-075017-343-F04-mAb	1,5E6	1,7E-4	0,11 нМ	37°C
25D5-75592-0348-A04-mAb	1,0E6	1,1E-4	0,1нМ	37°C
26D5-75017-0343-F04-mAb	1,5E6	1,7E-4	0,11 нМ	37°C
26D5-75602-0348-F04-mAb	9,1E5	<5E-5	<0,05 нМ	37°C
26D5-75576-0348-B03-mAb	8,8E5	<5E-5	<0,06 нМ	37°C
26D5-75746-0348-C07-mAb	2,4E6	2,4E-4	0,1 нМ	37°C
26D5-75747-0348-D07-mAb	2,0E6	<5E-5	<0,03 нМ	37°C
25D5-296-A07-mAb	1,7 E5	2,7 E-4	1,6 нМ	37°C
26D5-296-H03-mAb	1,6 E5	1,8E-4	1,1 нМ	37°C
26D5-295-F07-mAb	1,8E5	1,7E-4	0,94 нМ	37°C
26D5-296-G07-mAb	8,5E5	3,2E-4	0,38 нМ	37°C
26D5-295-E07-mAb	1,9E5	2,3E-4	1,2 нМ	37°C
26D5-296-C08-mAb	5,3E5	3,1E-4	0,59 нМ	37°C
26D5-295-C07-mAb	2,0E5	3,3E-4	1,6 нМ	37°C
26D5-296-B07-mAb	2,9E5	4,2E-4	1,8 нМ	37°C
26D5-295-G07-mAb	6,3E5	4,3E-4	0,67 нМ	37°C

26D5-296-D08-mAb	7,7E5	4,5E-4	0,59 нМ	37°C
26D5-296-F03-mAb	7,2E5	3,9E-4	0,54 нМ	37°C
26D5-296-G08-mAb	8,0E5	3,9E-4	0,49 нМ	37°C
26D5-296-F07-mAb	7,6E5	4,4E-4	0,58 нМ	37°C
26D5-296-G03-mAb	9,4E5	5,8E-4	0,61 нМ	37°C
26D5-296-F08-mAb	8,7E5	6,0E-4	0,68 нМ	37°C
26D5-295-A08-mAb	1,0E6	5,9E-4	0,58 нМ	37°C
26D5-295-D07-mAb	8,0E5	8,1E-4	1,0 нМ	37°C
26D5-296-D03-mAb	1,7E6	1,2E-3	0,71 нМ	37°C
26D5-296-C07-mAb	9,5E5	1,4E-3	1,4 нМ	37°C

[000208] Связывание Fab-фрагментов антител с созревшей аффинностью первого раунда с конъюгированными вариантами соединения А исследовали с помощью SPR (Biacore™) с использованием сенсорного чипа CM5 S-серии (Cytiva, кат. № 29149603), покрытого BSA, предварительно конъюгированного с соединением 2, соединением 3 или соединением 1. Уровень иммобилизации составлял 150-250 RU. Рабочий буфер представлял собой 1xPBS (фосфатно-солевой буфер, pH 7,4) с 0,05% Tween 20. Эксперименты по связыванию проводили при 25°C. Fab-фрагмент антитела в концентрации 200-0,8 нМ инъецировали на поверхность, покрытую BSA-соединением, в течение 2 минут при скорости потока 30 мкл/мин. Затем Fab-фрагменту антитела давали возможность диссоциировать в течение 15 минут. Поверхность чипа регенерировали после каждого цикла 1-минутным импульсом 10 mM глицина, pH 2, и 1-минутным импульсом 50 mM NaOH. Все эксперименты проводили на одном и том же оборудовании и анализировали с помощью одного и того же программного обеспечения, как описано

выше. Кажущееся сродство определяли только для ранжирования, поскольку скорости диссоциации были слишком низкими, чтобы их можно было измерить с помощью Biacore. Аналогичным образом проводили сравнительные эксперименты с выбранными mAb (см. Фиг. 11). Пример данных для анализа связывания показан на Фигуре 11, и данные анализа связывания для соединения 2-BSA представлены в Таблице 11. Последовательности Fab в Таблице 11 указаны в Таблице 3.

Таблица 11: Данные SPR

Название	Ka (1/Mc)	Kd (1/c)	KD (M)	Температура
26D5-295-B08-Fab-LONG	2,8E5	2,2E-4	0,8 нМ	37°C
26D5-295-C08-Fab-LONG	2,8E5	8,5E-5	0,3 нМ	37°C
9C8-VGSKE-Fab-LONG	4,0E5	8,7E-4	2,1 нМ	25°C
1H2-K-Fab-LONG	1,8E6	1,5 E-3	0,8 нМ	37°C
24H1-GQTV-Fab-LONG	7,9E5	1,0E-3	1,3 нМ	37°C
26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG	1,3E6	1,6E-3	1,3 нМ	37°C
26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT	1,6E6	1,3E-3	0,9 нМ	37°C
26D5-GVR-H-Fab-LONG	2,8 E5	1,0E-3	3,5 нМ	37°C

[000209] Связывание Fab-фрагментов антител с созревшей аффинностью первого и второго раундов с конъюгированными версиями соединения А исследовали с помощью SPR (Biacore™) с использованием сенсорного чипа Biotin-CAP S-серии и реагентов из набора от Cytiva (кат. № 28920234). Чип Biotin-CAP гидратировали в буфере в течение ночи. Реагент Biotin-CAP в концентрации 50% в воде проливали по поверхности чипа в течение 150 секунд со скоростью потока 2 мкл/мин. Соединение 5 (биотинилированная версия соединения 2) захватывалось на поверхности Biotin CAP в количестве 0,25 мкг/мл при скорости потока 10 мкл/мин в течение 20-секундного

импульса. Рабочий буфер представлял собой 1xPBS (фосфатно-солевой буфер, pH 7,4) с 0,05% Tween 20. Эксперименты проводили при 25°C или 37°C. Fab-фрагмент антитела в концентрации 100-3 нМ инъецировали на поверхность биотин-САР-соединение 5 в течение 3 минут при скорости потока 30 мкл/мин. Fab-фрагменту антитела давали возможность диссоциировать в течение 11,7 минут. Поверхность чипа регенерировали после каждого цикла двумя 2-минутными импульсами 6 М гуанидин-HCl в 250 мМ NaOH. Все эксперименты проводили на одном и том же оборудовании и анализировали с помощью одного и того же программного обеспечения, как описано выше. Кажущееся сродство определяли только для ранжирования, поскольку скорости диссоциации были слишком низкими, чтобы их можно было измерить с помощью Biacore. Пример данных для анализа связывания показан на Фиг. 12, а данные анализа связывания для фрагментов TanFab антител представлены в Таблице 12. Последовательности TanFab, приведенные в Таблице 12, указаны в Таблице 4.

Таблица 12: Данные SPR

mAb/Fab	Ka (1/Mc)	Kd (1/c)	KD (M)	Температура
26D5-75229-343-A10-TanFab	1,7E5	<5E-5	<0,3 нМ	25°C
26D5-75229-343-A10-TanFab-long	1,8E5	<5E-5	<0,3 нМ	25°C
26D5-75229-343-A10-TanFab-ELQ	1,8E5	<5E-5	<0,3 нМ	25°C
26D5-75229-343-A10-TanFab-G4S	1,9E5	<5E-5	<0,3 нМ	25°C
26D5-75616-348-F10-TanFab	1,1E5	<5E-5	<0,5 нМ	25°C
26D5-75203-343-B09-TanFab	9,2E4	<5E-5	<0,5 нМ	25°C
26D5-75202-343-A09-TanFab	3,0E5	<5E-5	<0,2 нМ	25°C
26D5-75768-348-A10-TanFab	1,3E5	<5E-5	<0,4 нМ	25°C
26D5-75214-343-F06-TanFab	1,2E5	<5E-5	<0,4 нМ	25°C

[000210] Пример 7: Характеристика mAb и Fab с помощью анализа TR-FRET

[000211] Для ранжирования диссоциации  $\alpha$ -mAb к соединению А от соединения А по мере достижения равновесия при 37°C использовали конкурентный анализ TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением). Буфер для анализа представлял собой HBS-N (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4; GE Healthcare), 0,1% (мас./об.), BSA (бычий сывороточный альбумин; Sigma), 2% DMSO (диметилсульфоксид; Sigma). Все реагенты готовили в буфере для анализа и распределяли в равных объемах в 384 белых микропланшетах с конечным объемом 20 мкл на лунку при следующих конечных концентрациях: 4 нМ соединение 5, биотинилированный аналог соединения 2, 100-0,1 нМ человеческих  $\alpha$ -антител к соединению А, титрование по 7 точкам, 0,1 нМ меченого европием мышинового  $\alpha$ -IgG (LANCE Eu-W1024; PerkinElmer), 5 нМ стрептавидина-D2 (Cisbio) и 4 нМ mAb 26D5 VH\_A10G\_Y33A\_S53P\_M89V\_G95A; VK\_W32N\_H38Q (P1-075621, исходный вариант второй стадии оптимизации 26D5-295-B08, отформатированный Fc мышинового IgG). Сначала в микропланшет добавляли соединение 5 и разведения  $\alpha$ -антитела к соединению А, и подвергали начальной инкубации при 37°C, 1000 об/мин, в течение одного часа для облегчения связывания антитела с соединением. После начального периода инкубации последовательно добавляли меченый европием мышинный  $\alpha$ -IgG, стрептавидин-D2 и 26D5-мышинный IgG (P1-075621), затем планшет возвращали к инкубации при температуре 37°C и скорости 1000 об/мин. Микропланшеты считывали с помощью планшетного ридера Perkin Elmer EnVision, и измеренный сигнал FRET определяли как  $[665 \text{ нм}]/[620 \text{ нм}] \times 10000$ . Микропланшеты считывали через 30 минут (T0) и через 24 часа (T24). Для каждого титрования антител сигнал FRET преобразовывали в % ингибирования относительно лунок без антител к  $\alpha$ -антителу к соединению А:  $(100 - ((\text{FRET при [концентрация антитела]}/\text{FRET при } 0 \text{ нМ}) \times 100))$ . Кривая зависимости % ингибирования антителами построена с помощью TIBCO Spotfire (v.7), и величину IC<sub>50</sub> определяли с использованием аппроксимации кривой модели с 4 параметрами. Получали значения IC<sub>50</sub> в каждый момент времени, а также регистрировали сдвиг кривой IC<sub>50</sub> относительно T0. Сдвиг кривой IC<sub>50</sub> указывал на диссоциацию  $\alpha$ -антитела к соединению А от биотинилированного соединения по мере того, как анализ достигал равновесия, что впоследствии позволяло

конкуренту 26D5-мышинного IgG1 (P1-075621) связываться и генерировать сигнал FRET, обнаруженный в анализе.

[000212] Типичные конкурентные данные FRET, полученные при скрининге оптимизации аффинности  $\alpha$ -26D5 к соединению А, показаны на Фиг. 13. Показаны три репрезентативных человеческих антитела: 1) mAb IgG1f в формате 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG; также упоминается в настоящем документе как P1-072226 (за исключением того, что R31 в тяжелой цепи (HC) 26D5-GVR-Q-FT представляет собой S31 в HC P1-072226), верхняя панель, 2) IgG1f mAb в формате потомства первого раунда оптимизации 26D5-295-B08-Fab-LONG (также упоминается в настоящем документе как P1-072963), средняя панель, и 3) mAb IgG1f в формате потомства второго раунда оптимизации 26D5-75747-348-D07-Fab-LONG (также упоминается в настоящем документе как P1-075747), нижняя панель. Вдоль каждой кривой титрования антител значения  $IC_{50}$  отмечены звездочкой. Разница между T0 и T24 для  $IC_{50}$  определена как  $\Delta$ , и значения указаны на каждой панели. Исходное родительское mAb 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG показало наиболее значительный сдвиг T0-T24 для  $IC_{50}$ , равный 63 нМ. Поскольку степень диссоциации соединения А (константа скорости диссоциации) улучшилась за счет последовательных раундов созревания аффинности в последующем потомстве (P1-072963: 20,5 нМ, затем P1-075747: 4,3 нМ), сдвиг T0-T24 для  $IC_{50}$  был минимизирован.  $\alpha$ -антитела к соединению А ранжировали по  $IC_{50}$  на T24 и сдвигу  $IC_{50}$  ( $\Delta$ ) для выявления антител с улучшенной степенью диссоциации соединения А при 37°C по сравнению с исходным mAb 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG и mAb 26D5-295-B08 (P1-072963).

[000213] Описанный выше конкурентный анализ TR-FRET также модифицировали для оценки потомства оптимизированного антитела 26D5, которое было преобразовано в Fab-фрагменты. Серии титрования  $\alpha$ -антитела к соединению А и Fab расширяли до диапазона 250–0,244 нМ (титрование по 11 точкам), и каждую концентрацию отбирали в четырех повторностях. Инкубацию для анализа продлевали, включив дополнительные 48 часов, чтобы гарантировать достижение равновесия, и регистрировали сдвиги  $IC_{50}$  и значения  $IC_{50}$  для T48 (48 часов). Проценты ингибирования, полученные титрованием, наносили на график в программе Graphpad Prism (v.8) в соответствии с 4-параметрической моделью. Все остальные условия эксперимента в остальном были идентичны анализу антител TF-FRET.

[000214] Конкурентные данные FRET, собранные для потомства  $\alpha$ -26D5 к соединению А с оптимизированной аффинностью, сравнивающие человеческие антитела и Fab, показаны на Фиг. 14 и в Таблице 13. Каждая панель отражает наложение форматов одной последовательности  $\alpha$ -антитела к соединению А (mAb, сплошные линии, кружки) и Fab (пунктирные линии, треугольники). Исходный Fab 26D5 (Fab 26D5-GV-Q; также обозначенный здесь как P1-073708) и потомство Fab 26D5-295-C08 первого раунда оптимизации (также обозначенный здесь как P1-074468-1) показали значительные сдвиги  $IC_{50}$  для T48 не менее 26 нМ. Оптимизированное потомство с созревшей аффинностью второго раунда сохраняло медленную диссоциацию от соединения А при 37°C как в формате антитела, так и в формате Fab, демонстрируя минимальные сдвиги T48  $IC_{50}$ . Данные FRET представлены в Таблице 13. Названия mAbs/Fab в Таблице 13 относятся к соответствующим последовательностям, указанным в Таблицах 1-3. Все mAb, перечисленные в Таблице 13, представлены в формате IgG1f/LC каппа человека.

Таблица 13: («-1», «-2» и т. д. относятся к номерам партий, идентичных в остальном mAb или Fab)

Образец	$IC_{50}$ для T0 (нМ)	$IC_{50}$ для T24 час (нМ)	Сдвиг $IC_{50}$ для T24 час (нМ)	$IC_{50}$ для T48 час (нМ)	Сдвиг $IC_{50}$ для T48 час (нМ)
P1-075616-2 (26D5-75616-348-F10 mAb)	1,4	2,5	1,1	2,8	1,4
P1-076827-3 (26D5-75616-348-F10 Fab)	2,8	6,6	3,8	8,8	5,9
P1-076827-4 (26D5-75616-348-F10 Fab)	2,2	5,8	3,5	7,1	4,9
P1-075229-2 (26D5-75229-343-A10 mAb)	1,3	2,4	1,1	2,5	1,1
P1-077178-1 (26D5-75229-343-A10 Fab)	2,5	4,5	2,0	4,9	2,5
P1-075202-2 (26D5-75202-343-A09 mAb)	1,4	2,5	1,1	2,9	1,5

P1-077145-1 (26D5-75202-343-A09 Fab)	2,0	5,8	3,8	7,5	5,5
P1-075768-2 (26D5-75768-348-A10 mAb)	1,2	2,2	1,0	2,3	1,1
P1-077174-2 (26D5-75768-348-A10 Fab)	2,2	5,4	3,2	5,8	3,6
P1-075214-2 (26D5-75214-343-F06 mAb)	1,3	2,5	1,3	2,7	1,4
P1-077176-2 (26D5-75214-343-F06 Fab)	2,6	7,3	4,7	8,7	6,1
P1-075203-2 (26D5-75203-343-B09 mAb)	2,6	3,0	0,4	3,1	0,5
P1-077144-1 (26D5-75203-343-B09 Fab)	2,7	6,1	3,4	8,1	5,4
P1-073708-1 (26D5 parent Fab)	2,6	>28,2	>25,7	>28,8	>26,2
P1-074468-1 (26D5-295-C08 Fab)	2,2	>38,2	>36,0	>43,1	>41,0

[000215] Пример 8: Гель-фильтрация

[000216] Аликвоты очищенного Fab (20 мкг) вводили в течение 20 минут в систему ВЭЖХ Agilent 1260 с Shodex K403-4F и подвижной фазой 100 мМ фосфата натрия и 150 мМ хлористого натрия, pH 7,3, при скорости потока 0,3 мл/мин. Стандарты гель-фильтрации подтвердили, что большинство Fab состоят как минимум на 98% из мономера с извлечением более 75%.

[000217] Пример 9: Анализ термостабильности Fab

[000218] Анализ термостабильности выполняли с помощью анализа UNChained Labs UNcle TM/Tagg с использованием Fab в концентрации 20 мкМ с соединением А или без него в концентрации 50 мкМ (или с контрольным соединением). Капилляры сканировали от 25°C до 90°C со скоростью 0,5°C/мин. Кроме того, выбранные Fab также анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с использованием Malvern MicroCal VP-Capillary DSC. Образцы Fab готовили в буфере и

загружали в концентрации 10 мкМ с соединением А в концентрации 15 мкМ или без него (или с контрольным соединением). Диапазон температур сканирования составлял 15°C-110°C со скоростью 60°C/ч (период фильтрации: 16 секунд, усиление: нет). Анализ проб проводили с использованием программного обеспечения, предоставленного производителем для UNcle и для Malvern Capillary DSC. На Фиг. 15 и в Таблице 14 ниже показаны репрезентативные результаты анализа DSC. В Таблице 14 указаны последовательности Fab, приведенные в Таблице 3.

Таблица 14: Термостабильность по данным дифференциальной сканирующей калориметрии

Образец	Концентрация (мг/мл)	Tm1 (°C)	Tm2 (°C)
26D5-295-C08-Fab-SHORT	1	75,3	
26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT	1	75,2	
26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT	1	74,9	
26D5-75202-343-A09-Fab-SHORT	1	75,3	
26D5-75203-343-B09-Fab-SHORT	1	76,6	
26D5-75768-348-A10-Fab-SHORT	1	66,3	74,1
26D5-75214-343-F06-Fab-SHORT	1	75,5	

[000219] Пример 10: Анализ кинетического исключения (KinExA)

[000220] Аффинность растворов Fab-фрагментов антител, раскрытых в настоящем документе, для соединения А измеряли с использованием анализа кинетического исключения (KinExA). Повторное титрование соединения А проводили с Fab-фрагментами антитела 26D5 с созревшей аффинностью при 100, 200 и 300 пМ (уравновешивали в течение 24-72 часов). Относительную несвязанную концентрацию Fab-фрагмента антитела 26D5 с созревшей аффинностью измеряли путем захвата соединения 5 на шариках, покрытых стрептавидином, с последующей детекцией с помощью флуоресцентно меченного антитела, которое распознает Fab IgG человека. Анализ кинетического исключения для определения скорости ассоциации комплекса проводили с

использованием такого же формата анализа, за исключением того, что готовили одну пробирку со смесью (200 мкМ Fab и 400 мкМ соединения А) и сразу проводили регистрацию без использования временных точек (без уравнивания). Результаты показаны в Таблице 15 ниже. Два Fab, 26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, были идентифицированы как два лучших Fab с помощью анализа термостабильности DSC и анализа KinExA. Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164; см. Таблицу 3) отобрали для рентгеноструктурного анализа, как описано ниже, и исследований *in vivo*, как описано в Примере 12.

Таблица 15: KinExA (Анализ кинетического исключения)

Название	KinExA KD (M)	KD 95% доверительный интервал	KinExA Ka (1/Mc)
26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT	0,22 пМ	от 8 пМ до < 1 фМ	5,0E4
26D5-75214-343-F06-Fab-SHORT	15 пМ	от 4 пМ до 37 пМ	6,0E5
26D5-75202-343-A09-Fab-SHORT	19 пМ	от 92 пМ до <70 фМ	1,5E5
26D5-75203-343-B09-Fab-SHORT	10 пМ	от 35 пМ до <15 фМ	1,4E4
26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT	0,13 пМ	от 3,8 пМ до <1 фМ	9,0E5
26D5-75768-348-A10-Fab-SHORT	0,41 пМ	от 12 пМ до <1,5 фМ	NM

[000221] Пример 11: Кристаллизация Fab

[000222] Fab 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT с аффинной меткой GGHHHHHHH (SEQ ID NO:222) концентрировали до 10 мг/мл в буфере DPBS (фосфатно-солевой буфер по Дульбекко). Получали комплекс белка с 5-кратным молярным избытком соединения А и инкубировали в течение ночи при 4°C. Комплекс кристаллизовали путем диффузии

паров из висящей капли. Капли состояли из 1 мкл комплекса и 1 мкл резервуарного раствора. Резервуарный раствор для кристаллизации состоял из 20 г PEG 3350, растворенного в воде до общего объема 100 мл, и 20 мМ незабуференного цитрата натрия. Кристаллы готовили для мгновенного охлаждения в жидком азоте путем последовательного добавления к капле 2,5 мкл смеси 40% PEG400:40% глицерина (об./об.) с 7,5 мкл резервуарного раствора.

[000223] Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT концентрировали до 20 мг/мл в буфере DPBS. Получали комплекс белка с 5-кратным молярным избытком соединения А и инкубировали в течение ночи при 4°C. Комплекс кристаллизовали путем диффузии паров из висящей капли. Капли состояли из 1 мкл комплекса и 1 мкл резервуарного раствора. Резервуарный раствор для кристаллизации состоял из 100 мМ CAPS (N-циклогексил-3-аминопропансульфоновой кислоты), pH 10,5, 200 мМ сульфата лития, 1,2 М фосфата натрия и 0,8 М фосфата калия. Кристаллы готовили для мгновенного охлаждения в жидком азоте путем последовательного добавления к капле 2,5 мкл смеси 40% PEG400:40% глицерина (об./об.) с 7,5 мкл резервуарного раствора.

[000224] Данные получали на установке источника фотонов Advanced Photon Source на линии луча 17-ID с использованием детектора Pilatus 6M. Данные обрабатывали с помощью пакета программ autoPROC [Vonrhein, C., Flensburg, C., Keller, P., Sharff, A., Smart, O., Paciorek, W., Womack, T. & Bricogne, G. (2011). Data processing and analysis with the autoPROC toolbox. *Acta Crystallogr. Sect. D* **67**, 293-302], включая базовое программное обеспечение XDS для обработки, XSCALE для масштабирования и STARANISO для анизотропной протяженности данных [W. Kabsch (2010). XDS. *Acta Crystallogr. Sect. D* **66**, 125-132 и W. Kabsch (2010). Integration, scaling, space-group assignment and post-refinement. *Acta Crystallogr. Sect. D* **66**, 133-144; STARANISO (Tickle, I.J., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Sharff, A., Vonrhein, C., Bricogne, G. (2018). STARANISO (доступно в Интернете по адресу [staraniso.globalphasing.org/cgi-bin/staraniso.cgi](http://staraniso.globalphasing.org/cgi-bin/staraniso.cgi)) Кембридж, Великобритания: Global Phasing Ltd).

[000225] Кристаллы 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT/Соединение А имели симметрию, соответствующую пространственной группе  $P2_12_12_1$  с параметрами элементарной ячейки  $a = 57,7 \text{ \AA}$ ;  $b = 75,1 \text{ \AA}$ ; и  $c = 84,7 \text{ \AA}$  с одним комплексом на

асимметричную единицу. Данные расширяли до 1,47 Å при изотропной обработке, но для сохранения данных использовали эллипсоидальное отсечение, которое расширяло значения до 1,38 Å в  $a^*$ , 1,44 Å в  $b^*$  и 1,32 Å в  $c^*$ . Структуру определяли путем молекулярного замещения с использованием PHASER (McCoy, AJ, Grosse-Kunstleve, RW, Adams, PD, Winn, MD, Storoni, LC & Read, RJ (2007). Phaser Crystallographic Software. *J. Appl. Crystallogr.* 40., 658-674) с моделями для CL:CH1, полученными из PDB 2O5X (Verdino, P., Aldag, C., Hilvert, D., Wilson, IA (2008) Closely Related Antibody Receptors Exploit Fundamentally Different Strategies for Steroid Recognition. *Proc.Natl.Acad.Sci., USA* 105, 11725-11730), для VL, полученной из PDB 4PY7 (Wyrzucki, A., Dreyfus, C., Kohler, I., Steck, M., Wilson, IA, Hangartner, L. (2014) Alternative Recognition of the Conserved Stem Epitope In Influenza A Virus Hemagglutinin By A VH3-30-Encoded Heterosubtypic Antibody. *J. Virol.* 88, 7083-7092), и для VH полученной из PDB 4TSA (Wensley, B. Structure of a Lysozyme Fab Complex, не опубликовано). Все CDR (определяющие комплементарность области) были удалены из моделей VH и VL. Исходная карта электронной плотности показала однозначную электронную плотность для соединения А. Геометрические ограничения для лиганда были созданы с использованием программы GRADE (Smart, OS, Womack, TO, Sharff, A., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Vornrhein, C., Bricogne, G., Global Phasing, Ltd., Кембридж, Великобритания) и первоначально размещены в программу RHOFIT (Womack, TO, Smart, OS, Sharff, A., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W, Vornrhein, C., Bricogne, G., Global Phasing, Ltd., Кембридж, Великобритания). Структуру улучшали за счет чередования раундов построения модели с использованием программного модуля Coot (Emsley, P., Lokhamp, B., Scott, W.G. & Cowtan, K. (2010). Features and Development of Coot. *Acta Crystallogr Sect. D* 66, 486-501), и уточняли с помощью программы autoBUSTER (Bricogne, G., Blanc, E., Brandl, M., Flensburg, C, Keller, P., Paciorek, W., Roversi, P, Sharff, A., Smart, O., Vornrhein, C, Womack, T., BUSTER v.2.11.7. Global Phasing, Ltd., Кембридж, Великобритания). Изображение на Фиг. 16 показывает уточненную структуру комплекса 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT/соединение А.

[000226] Кристаллы 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT/соединение А имели симметрию, соответствующую пространственной группе P1, с параметрами элементарной ячейки  $a = 64,8 \text{ \AA}$ ;  $b = 84,9 \text{ \AA}$ ;  $c = 100,9 \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 83,4^\circ$ ;  $\beta = 88,4^\circ$ ;  $\gamma = 67,9^\circ$  с четырьмя комплексами на единицу асимметрии. Данные расширяли до 2,7 Å при изотропной

обработке, но эллипсоидальное отсечение расширало значения до  $1,91 \text{ \AA}$  в  $0,880a^* + 0,436b^* - 0,189c^*$ ,  $2,20 \text{ \AA}$  в  $0,063a^* + 0,898b^* - 0,436c^*$  и  $2,98 \text{ \AA}$  в  $0,093a^* + 0,382b^* + 0,920c^*$ , которые использовали для сохранения данных. Структуру определяли путем молекулярного замещения с использованием программы PHASER (McCoy, AJ, Grosse-Kunstleve, RW, Adams, PD, Winn, MD, Storoni, LC & Read, RJ (2007). Phaser Crystallographic Software. J. Appl. Crystallogr. 40, 658-674) с моделями CL:CH1, VL и VH, полученными из Fab-фрагмента антитела 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT, с CDR-H3, удаленным из модели VH. Первоначальная карта электронной плотности показала электронную плотность для соединения А. Структура была улучшена за счет чередующихся циклов построения модели с программным модулем Coot (Emsley, P., Lokhamp, B., Scott, W.G. & Cowtan, K. (2010). Features and Development of Coot. Acta Crystallogr Sect. D 66, 486-501), и уточнена с помощью autoBUSTER с использованием автоматических ограничителей NCS. (Bricogne, G., Blanc, E., Brandl, M., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Roversi, P, Sharff, A., Smart, O., Vornrhein, C., Womack, T. BUSTER v.2.11.7. Global Phasing, Ltd., Кембридж, Великобритания, и Smart, O.S. Womack, T.O., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Sharff, A., Vornrhein, C., Bricogne, G. (2012). Exploiting structure similarity in refinement: automated NCS and target-structure restraints in BUSTER. Acta Crystallogr Sect. D 68, 368-380). Изображение на Фиг. 17 показывает уточненную структуру комплекса 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT /Соединение А.

[000227] Два Fab, 26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, были идентифицированы как два лучших Fab с помощью анализа термостабильности DSC и анализа KinExA. Рентгеновская кристаллография Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT подтвердила стехиометрию 1:1 связывания Fab-фрагмента антитела с соединением А, и механизм связывания в щели между тяжелой и легкой цепями Fab-фрагмент антитела.

[000228] Пример 12: Исследования связывания Fab-фрагментов антител в плазме

[000229] Исследования по оценки способности 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT обращать антикоагулянтные эффекты милвексиана в плазме.

[000230] *Исследования in vitro*

[000231] Способность Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT нейтрализовать *in vitro* антикоагулянтную активность ингибитора фактора XIa, соединения А, определяли путем объединения Fab-фрагмента с плазмой, которая содержала известное количество соединения А. Концентрацию соединения А выбирали для обеспечения значительного увеличения аЧТВ, где значительное увеличение может быть определено как время свертывания (например, аЧТВ), по меньшей мере на 20% превышающее время свертывания в отсутствие ингибитора фактора XIa. Антитело или Fab-фрагмент антитела, способные связываться с ингибитором фактора XIa в плазме, снижают способность ингибитора фактора XIa связываться с фактором XIa, что приводит к уменьшению времени свертывания (например, аЧТВ) по сравнению со временем свертывания в отсутствие антитела или Fab-фрагмента антитела.

[000232] Соединение А добавляли к объединенной нормальной плазме человека в концентрациях 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 и 15,6 нМ. Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT добавляли к объединенной нормальной человеческой плазме в тех же концентрациях, равных 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 и 15,6 нМ. Плазму, содержащую соединение А, плазму, содержащую Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, и обычную плазму объединяли для получения различных концентраций и соотношений для каждого образца соединения А и 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT в молярных соотношения 5:5, 5:4, 5:3 и 5:2, включая соединение А в отсутствие Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[000233] Активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) (т. е. время свертывания плазмы крови человека) определяли для каждого образца с использованием АСТИН®<sup>FS</sup> (Siemens/Dade-Behring) в соответствии с указаниями на листке-вкладыше. Описание анализа АЧТВ см. в Goodnight, SH et al., "Screening Tests of Hemostasis", Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2nd Edition, pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)). Плазму (0,05 мл) нагревали до 37°C в течение 1 минуты. К плазме добавляли АСТИН® FS (0,05 мл) и инкубировали в течение дополнительных 3 минут. К реакционной смеси добавляли хлорид кальция (25 мМ, 0,05 мл) для инициирования коагуляции. Время свертывания - это время в секундах с момента добавления хлорида кальция до момента обнаружения сгустка.

[000234] На Фиг. 18 показано время свертывания плазмы (аЧТВ) в зависимости от ингибирования фактора XIa, т.е. концентрации соединения А, и концентрации Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. На Фиг. 19 показано время свертывания плазмы (аЧТВ) в зависимости от концентрации свободного соединения А, ингибитора фактора XIa, в отсутствие (закрашенные символы) и в присутствии (незакрашенные символы) Fab-фрагмента нейтрализующего антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. График показывает, что время свертывания крови (аЧТВ) является функцией концентрации несвязанного соединения А в плазме в отсутствие и в присутствии Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[000235] Образцы плазмы человека, содержащие различные концентрации и молярные соотношения соединения А и Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, обрабатывали, и концентрации соединения А и Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (несвязанные и связанные) в каждом образце определяли, как более подробно описано ниже.

[000236] Общая концентрация соединения А в плазме относится к несвязанному соединению А, к соединению А, связанному с белками плазмы, и к соединению А, связанному с Fab-фрагментом антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Свободное или несвязанное соединение А относится к соединению А, не связанному с белком плазмы или Fab-фрагментом антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[000237] Несвязанное соединение А в плазме получали методом ультрафильтрации (Centrifree®, MilliporeSigma) (отсечение по молекулярной массе 30 кДа). Плазму (0,5 мл) помещали в верхнюю камеру устройства для ультрафильтрации (Centrifree®, мембрана Ultracel PL, REF# 4104; MilliporeSigma). Устройство помещали в центрифужный ротор с фиксированным углом (SORVALL SLA-3000; Thermo Scientific) и собирали ультрафильтрат после центрифугирования при 2000 g в течение 20 минут (SORVALL RC 6 Plus; Thermo Scientific).

[000238] Аликвоты плазмы и ультрафильтрата плазмы замораживали при -80°C в полипропиленовых пробирках. Общую концентрацию соединения А в плазме и концентрацию несвязанного соединения А в ультрафильтрате плазмы измеряли с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией

(ЖХ/МС). Образцы для анализа ЖХ/МС готовили с использованием описанной ниже процедуры осаждения белка.

[000239] Аликвоту (20 мкл) биологического образца переносили в 96-луночный планшет (полипропиленовый планшет, ячейки с круглым дном, 1,2 мл). Добавляли метанольный раствор (20 мкл), содержащий 50% воды и 0,5% муравьиной кислоты. Планшет закрывали крышкой и перемешивали в шейкере при 95°C в течение 20 минут. Процесс осаждения белка выполняли путем добавления к раствору, полученному на предыдущем этапе, ацетонитрила (80 мкл), содержащего внутренний стандарт [10 нМ, меченное стабильным изотопом (<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N) соединение А] и 1% муравьиной кислоты. Планшет дополнительно перемешивали на вортексе в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем центрифугировали при 3600 об/мин в течение 5 минут. Аликвоту (100 мкл) супернатанта переносили в планшет для инъекций (96 лунок, 0,3 мл). Супернатант (5 мкл) вводили в систему Ultra Performance LC System (Waters® Acquity UPLC), соединенную с tandemным масс-спектрометром QTRAP MS/MS (AB Sciex 6500). Аналиты разделяли на колонке C18 (Waters HSS T3, 2X 50 мм, 1,8 мкм) при 60°C с градиентом из двух буферных растворов (А: вода, 0,1% муравьиная кислота; В: ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота) при скорости потока 0,7 мл/мин. Обнаружение производили с помощью мониторинга множественных реакций (MRM) в режиме электрораспыления с положительной ионизацией, представляющего предшественники (M+H)<sup>+</sup>. Отслеживаемые переходы MRM составляли 626 → 319 для соединения А, 630 → 323 для меченого изотопом соединения А. Нижний предел количественного определения составлял 0,5 нМ.

[000240] Концентрацию Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT в плазме определяли следующим образом. Концентрацию в плазме как полного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, так и Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, не связанного с соединением А, в плазме измеряли с помощью анализа связывания лиганда на автоматизированной микрожидкостной платформе Gyrolab® (Gyros Protein Technologies AB). Биотинилированные мышинные антитела против каппа цепи человека (SouthernBiotech, AL) использовали в качестве молекулы захвата Fab-фрагмента полного антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Образцы, стандарты и контроль качества доводили до конечной концентрации матрицы из

10% плазмы в 1хРТВ (1%BSA/0,05%Tween20/PBS), и загружали в автоматизированную микрожидкостную платформу Gyrolab®. На установке Gyrolab® Bioaffy 200 CD (Gyros Protein Technologies AB) использовали режим «3-step-2-Wash Wizard». После заключительных стадий промывки захваченный Fab-фрагмент полного антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT определяли с использованием меченого Alexa Fluor® 647 мышинового клона mAb против легкой цепи каппа-Ig человека G20-361 (BD, кат. № 555861, лот № 8333691). Концентрации общего Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT в образцах плазмы рассчитывали по интенсивности флуоресценции, измеренной с помощью технологии Gyrolab®, с использованием 4-параметрической логистической (4-PL) калибровочной кривой, полученной для Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Диапазон калибровочной кривой общего Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT составлял от 250 до 25000 нг/мл в плазме. Верхний и нижний пределы количественного определения составили 25000 и 250 нг/мл. Образцы для контроля качества (QC) готовили при концентрациях 20000, 7500, 750 нг/мл в плазме. Стандарты для калибровки и образцы для QC анализировали в каждом эксперименте с производительностью, гарантирующей приемлемое качество анализа. Результаты анализа находились в допустимом диапазоне: % CV для стандартов и для QC был ниже 20%, а выход для QC был в пределах  $\pm 20\%$  от номинальных значений.

[000241] Соединение 5 использовали в качестве молекулы захвата Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, не связанного с соединением А. Образцы, стандарты и контроли качества доводили до конечной концентрации матрицы из 10% плазмы в 1х РТВ (1% BSA/0,05% Tween20/PBS), и загружали в автоматизированную микрожидкостную платформу Gyrolab®. На установке Gyrolab® Bioaffy 200 CD (Gyros Protein Technologies AB) использовали режим «3-step-2-Wash Wizard». После заключительных стадий промывки захваченный «активный/свободный» Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT обнаруживали с использованием меченого Alexa Fluor® 647 мышинового mAb против легкой цепи Ig каппа человека G20-361 (BD, кат. № 555861, лот № 8333691). Концентрации «активного/свободного» Fab (26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT) в образцах плазмы рассчитывали по интенсивности флуоресценции, измеренной с помощью Gyrolab®, с использованием 4-параметрической логистической (4-PL) калибровочной кривой, полученной для Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-

Fab-SHORT. Диапазон калибровочной кривой для «активного/свободного» Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT составлял от 250 до 25000 нг/мл в плазме. Верхний и нижний пределы количественного определения составили 25000 и 250 нг/мл. Образцы для контроля качества (QC) готовили при концентрациях 20000, 7500, 750 нг/мл в плазме. Стандарты для калибровки и образцы для QC анализировали в каждом эксперименте с производительностью, гарантирующей приемлемое качество анализа. Результаты анализа находились в допустимом диапазоне: % CV для стандартов и для QC был ниже 20%, а выход для QC был в пределах  $\pm 20$  % от номинальных значений.

[000242] *Исследования in vivo*

[000243] Эксперименты *in vivo* проводили в соответствии с правилами Комитета по уходу и использованию животных компании Bristol-Myers Squibb. Кроликам (самцы новозеландской белой породы, от 2 до 4 кг) устанавливали постоянные катетеры в центральную ушную артерию для забора крови, и в маргинальную ушную вену для введения вещества. Соединение А вводили путем постоянной внутривенной инфузии в дозе 1,0 мг/кг в течение 10 минут. Через 20 минут после завершения инфузии соединения А вводили Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе 160 мг/кг в течение 10 минут. Вводимая доза Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT представляла собой номинальный 2-кратный молярный избыток по отношению к вводимой дозе соединения А. Пробы крови объемом 1,5 мл брали до введения соединения А, в конце инфузии соединения А, непосредственно перед введением Fab-фрагмента антитела, в конце введения Fab-фрагмента антитела, а также с различными интервалами после введения Fab-фрагмента антитела в течение до 24 часов с начала введения соединения А. Образцы крови добавляли к 0,167 мл 3,8% цитрата натрия в полипропиленовой пробирке, переворачивали ее не менее двух раз для тщательного перемешивания и помещали на лед. В течение одного часа после забора крови выделяли плазму путем центрифугирования цельной крови с ускорением не менее 1500x в течение не менее 10 минут. Несвязанное соединение А получали описанным выше методом ультрафильтрации.

[000244] Антикоагулянтные эффекты соединения А измеряли по величине активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ). Величину аЧТВ определяли с использованием ACTIN® FS (Siemens/Dade-Behring) в соответствии с

указаниями на листке-вкладыше. Плазму (0,05 мл) нагревали до 37°C в течение 1 минуты. К плазме добавляли АСТИН® FS (0,05 мл) и инкубировали в течение дополнительных 3 минут. К реакционной смеси добавляли хлорид кальция (25 мМ, 0,05 мл) для инициирования коагуляции. Время свертывания - это время в секундах с момента добавления хлорида кальция до момента обнаружения сгустка.

[000245] После введения соединения А *in vivo*, аЧТВ в кроличьей плазме увеличилось приблизительно в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. После введения Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT через 20 минут величина аЧТВ в кроличьей плазме вернулась к исходному уровню и оставалась на этом уровне более 12 часов. На Фиг. 20 показано время свертывания плазмы кролика (аЧТВ) после внутривенного введения дозы соединения А (1 мг/кг), а затем через 20 минут после внутривенного введения дозы Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 мг/кг). Результаты представляют собой средние значения, полученные от 3 животных.

[000246] Концентрации в плазме соединения А (общего и несвязанного) и Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT определяли, как описано выше. ФК-параметры получали путем некомпартментального анализа данных о концентрации в плазме в зависимости от времени (программное обеспечение Phoenix WinNonlin, версия 6.4, Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Значения ниже нижнего предела количественного определения в расчетах не использовались. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC [0-T]) рассчитывали с использованием комбинации линейного и логарифмического трапециевидного суммирования. После внутривенного введения оценивали общий клиренс из плазмы (CL), равновесный объем распределения (V<sub>ss</sub>), конечный период полувыведения (T-HALF) и среднее время пребывания (MRT). Оценки T-HALF были сделаны с использованием как минимум 3 временных точек с поддающимися количественному определению концентрациями.

[000247] После введения кроликам соединения А (1 мг/кг) концентрация соединения А в плазме составляла 4,3 мкМ, а концентрация несвязанного соединения А в плазме составляла 290 нМ. После введения Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 мг/кг) концентрация соединения А в плазме составляла 14 мкМ, а

концентрация несвязанного соединения А в плазме составляла менее 0,2 нМ. Снижение концентрации в плазме несвязанного соединения А было обусловлено его высокой аффинностью связывания с Fab-фрагментом антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Увеличение концентрации соединения А в плазме было обусловлено распределением Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT преимущественно в сосудистом компартменте и перераспределением соединения А из внесосудистого в сосудистое пространство по закону действия масс. Концентрация несвязанного соединения А в плазме кролика оставалась ниже 10 нМ в течение более 12 часов. На Фиг. 21 показана концентрация в плазме крови кролика Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, соединения А и несвязанного соединения А после внутривенного введения Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 мг/кг). Результаты представляют собой средние значения, полученные от 3 животных.

[000248] Пример 13: Фармакокинетика тандемных Fab-фрагментов антител

[000249] Получали и очищали 26D5-75616-348-F10-TanFab (тяжелая цепь тандемного Fab, SEQ ID NO: 180, легкая цепь тандемного Fab, SEQ ID NO: 164) в соответствии со стандартными процедурами, известными в данной области, аналогично методам, описанным в Примере 5 выше.

[000250] *Фармакокинетика у крыс*

[000251] Эксперименты *in vivo* проводили в соответствии с правилами Комитета по уходу и использованию животных компании Bristol-Myers Squibb. Крысам (самцы Sprague-Dawley, от 0,2 до 0,4 кг) устанавливали постоянные катетеры в яремной вене для забора крови и введения вещества. Каждый Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и тандемный Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab вводили в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг в течение 10 минут. Образцы крови по 0,2 мл брали в конце инфузии и через различные промежутки времени в течение 48 часов с начала введения дозы. Образцы крови добавляли к ЭДТА в полипропиленовой пробирке, переворачивали не менее двух раз для тщательного перемешивания и помещали на лед. В течение одного часа после забора крови выделяли плазму путем центрифугирования цельной крови с ускорением не менее 1500 x в течение не менее 10 минут. Концентрации Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-Fab-

SHORT и тандемного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab в плазме определяли следующим образом.

[000252] Концентрацию 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab в плазме определяли следующим образом. Концентрации в плазме общих 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab, а также 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab, не связавшихся с соединением А в плазме, измеряли с помощью анализа связывания лиганда на автоматизированной микрожидкостной платформе Gyrolab® (Gyros Protein Technologies AB). Биотинилированные мышиные антитела к каппа-цепи человека (SouthernBiotech, кат. № 9230-08, лот № K5613-X088) использовали в качестве молекулы захвата для общих 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab. Образцы, стандарты и образцы для контроля качества доводили до конечной концентрации матрицы, составляющей 10% плазмы в 1хРТВ (1%BSA/0,05%Tween20/PBS) и загружали в автоматизированную микрожидкостную платформу Gyrolab®. Использовали метод с трехстадийной двойной промывкой (режим «3-step-2-Wash Wizard») с Gyrolab® Bioaffy 200 CD (Gyros Protein Technologies AB). После заключительных этапов промывки захваченные общие 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab обнаруживали с использованием меченого Alexa Fluor® 647 мышиного клона mAb легкой цепи каппа-Ig человека G20-361. (Becton Dickinson, кат. No 555861, лот № 833694). Концентрации общих 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab в образцах плазмы рассчитывали по интенсивности флуоресценции, измеренной с помощью технологии Gyrolab® с использованием 4-параметрической логистической шкалы (4-PL) калибровочной кривой, полученной для стандартов 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab. Диапазон калибровочных кривых для общих 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab составлял от 10 до 25000 нг/мл в плазме. Верхний и нижний пределы количественного определения составили 25000 и 10 нг/мл. Образцы для контроля качества готовили с концентрацией 20000, 7500, 750, 75 и 30 нг/мл в плазме. Стандарты для калибровки и образцы для контроля качества (QC) анализировали в каждом эксперименте с производительностью, гарантирующей приемлемое качество анализа. Результаты анализа находились в допустимом диапазоне: %

CV для стандартов и для QC был ниже 20%, а выход для QC был в пределах  $\pm 20\%$  от номинальных значений.

[000253] Соединение 5 использовали в качестве молекулы захвата для 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab, не связанных с соединением А. Образцы, стандарты и образцы для контроля качества доводили до конечной концентрации матрицы, составляющей 10% плазмы в 1хРТВ (1%BSA/0,05%Tween20/PBS) и загружали в автоматизированную микрожидкостную платформу Gyrolab®. Использовали метод с трехстадийной двойной промывкой (режим «3-step-2-Wash Wizard») с Gyrolab® Bioaffy 200 CD (Gyros Protein Technologies AB). После заключительных стадий промывки захваченные «активные/свободные» 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab обнаруживали с использованием меченого Alexa Fluor® 647 мышинового клона mAb против легкой каппа-цепи Ig человека G20-361 (Becton Dickinson, кат. № 555861, лот № 8333694). Концентрации «активного/свободного» 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab в образцах плазмы рассчитывали по интенсивности флуоресценции, измеренной на Gyrolab® с использованием 4-параметрической логистической шкалы (4-PL) калибровочной кривой, полученной с помощью стандартов для калибровки 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab. Диапазон калибровочных кривых «активный/свободный» 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT и 26D5-75616-348-F10-TanFab составлял от 10 до 25000 нг/мл в плазме. Верхний и нижний пределы количественного определения составили 25000 и 10 нг/мл. Образцы для контроля качества готовили с концентрацией 20000, 7500, 750, 75 и 30 нг/мл в плазме. Стандарты для калибровки и образцы для контроля качества (QC) анализировали в каждом эксперименте с производительностью, гарантирующей приемлемое качество анализа. Результаты анализа находились в допустимом диапазоне: % CV для стандартов и для QC был ниже 20%, а выход для QC был в пределах  $\pm 20\%$  от номинальных значений.

[000254] На Фиг. 22 показаны полученные данные фармакокинетики.

[000255] *Фармакокинетика у кролика*

[000256] Эксперименты *in vivo* проводили в соответствии с правилами Комитета по уходу и использованию животных компании Bristol-Myers Squibb. Кроликам (самцы новозеландской белой породы, от 2 до 4 кг) устанавливали постоянные катетеры

для забора крови в бедренную артерию и вену, и в маргинальную ушную вену для введения вещества. Соединение А вводили путем постоянной внутривенной инфузии в дозе 0,4 мг/кг (0,64 мкмоль/кг) в течение 10 минут. Через 20 минут после завершения инфузии соединения А вводили тандемный Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab путем постоянной внутривенной инфузии в дозе 40 мг/кг (0,43 мкмоль/кг) в течение 10 минут. Вводимая доза тандемного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab представляла собой номинальный 1,34-кратный молярный избыток с учетом связывающей способности 2:1, по отношению к вводимой дозе соединения А ( $2 \times 0,43 / 0,64$ ). Образцы крови объемом 1,5 мл отбирали перед введением соединения А, в конце инфузии соединения А, непосредственно перед введением тандемного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab, в конце введения тандемного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab, и с различными интервалами после введения тандемного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab в период до 24 часов от начала введения соединения А.

[000257] Образцы крови добавляли к 0,167 мл 3,8% цитрата натрия в полипропиленовой пробирке, переворачивали не менее двух раз для тщательного перемешивания и помещали на лед. В течение одного часа после забора крови выделяли плазму путем центрифугирования цельной крови с ускорением не менее 1500 x в течение не менее 10 минут. Несвязанное соединение А получали описанным выше методом ультрафильтрации. Аликвоты плазмы и ультрафильтрата плазмы замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  в полипропиленовых пробирках. Общую концентрацию соединения А в плазме и концентрацию несвязанного соединения А в ультрафильтрате плазмы измеряли с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ЖХ/МС). Образцы для анализа ЖХ/МС готовили с использованием описанной ниже процедуры осаждения белка.

[000258] Аликвоту (20 мкл) биологического образца переносили в 96-луночный планшет (полипропиленовый планшет, лунки с круглым дном, 1,2 мл). Добавляли метанольный раствор (20 мкл), содержащий 50% воды и 0,5% муравьиной кислоты. Планшет закрывали крышкой и перемешивали в шейкере при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут. Процесс осаждения белка осуществляли путем добавления ацетонитрила (80 мкл), содержащего внутренний стандарт [1 мкМ] и 1% муравьиной кислоты, к раствору,

полученному на предыдущей стадии. Планшет дополнительно перемешивали на вортексе в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем центрифугировали при 3700 об/мин в течение 8 минут. Аликвоту (100 мкл) супернатанта переносили в планшет для инъекций (96 лунок, 0,3 мл). Супернатант (3 мкл) вводили в сверхэффективную систему ЖХ (Waters® Acquity iClass uPLC), соединенную с tandemным масс-спектрометром Quadrupole MS/MS (Thermo Quantiva). Аналиты разделяли на колонке C18 (Waters HSS T3, 2 x 50 мм, 1,8 мкм) при 40°C с градиентом из двух буферных растворов (А: вода, 5 мМ аммония формиат, 0,1% муравьиной кислоты; В: ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота) при скорости потока 0,6 мл/мин. Обнаружение производили с помощью мониторинга множественных реакций (MRM) с электрораспылением в режиме положительной ионизации, представляя частицы-предшественники  $(M+H)^+$ . Отслеживаемые переходы MRM были 626,3→319,1 для соединения А, 474,3→269 для внутреннего стандарта. Нижний предел количественного определения составлял 0,5 нМ.

[000259] Концентрацию tandemного Fab-фрагмента антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab в плазме определяли, как описано выше в этом примере.

[000260] На Фиг. 23 показаны полученные данные фармакокинетики.

[000261] *Исследования in vitro*

[000262] Соединение А добавляли к объединенной нормальной плазме человека в концентрации 2000 нМ. Tandemный Fab-фрагмент антитела 26D5-75616-348-F10-TanFab добавляли к объединенной нормальной человеческой плазме в концентрации 1000 нМ. Плазму, содержащую соединение А, плазму, содержащую 26D5-75616-348-F10-TanFab, и обычную плазму объединяли для получения различных концентраций и соотношений: соединение А: 26D5-75616-348-F10-TanFab в молярных соотношениях 2:1, 2:0,8, 2:0,6 и 2:0,4, включая соединение А в отсутствие 26D5-75616-348-F10-TanFab. Для каждого образца определяли активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) (т.е. время свертывания плазмы человека), как описано выше в Примере 12. На Фиг. 24 показаны полученные результаты по свертыванию плазмы.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Выделенный антигенсвязывающий пептид, содержащий по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи (VH) и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи (VL), где по меньшей мере одна VH содержит по меньшей мере одно из:

(a) определяющую комплементарность область 1 VH (VH-CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-12;

(b) VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13-22; или

(c) VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-28; и

при этом по меньшей мере одна VL содержит по меньшей мере одно из:

(d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29-37;

(e) VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 38-43; или

(f) VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 44-51.

2. Выделенный антигенсвязывающий пептид, содержащий:

(a) по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52-83; и

(b) по меньшей мере одну переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 84-99.

3. Выделенный антигенсвязывающий пептид, содержащий по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи (VH) и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи (VL), где VH содержит три определяющие комплементарности области (CDR): VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, и VL содержит три CDR: VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3, где аминокислотные последовательности VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-

CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3 соответственно содержат последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1, 13, 23, 29, 38 и 44, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1, 14, 23, 29, 38 и 45, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1, 13, 24, 30, 38 и 45, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1, 13, 24, 29, 39 и 45, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1, 14, 25, 29, 38 и 46, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 2, 13, 26, 31, 40 и 47, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 40 и 47, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 4, 16, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 5, 15, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1, 14, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 6, 13, 24, 31, 40 и 47, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 41 и 48, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1, 14, 24, 33, 38 и 49, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1, 14, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 7, 17, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 8, 17, 24, 34, 38 и 46, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1, 17, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1, 17, 26, 35, 38 и 46, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1, 17, 24, 33, 38 и 49, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 9, 14, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 9, 14, 26, 35, 38 и 46, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 9, 17, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 9, 17, 24, 35, 38 и 46, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 9, 17, 24, 34, 38 и 46, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 9, 14, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 9, 18, 26, 35, 38 и 46, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 8, 14, 24, 29, 38 и 46, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 8, 17, 26, 29, 38 и 46, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 9, 19, 26, 29, 38 и 46, соответственно;

(dd) SEQ ID NO: 9, 17, 26, 34, 38 и 46, соответственно;  
(ee) SEQ ID NO: 10, 20, 27, 36, 42 и 50, соответственно;  
(ff) SEQ ID NO: 11, 21, 28, 37, 43 и 51, соответственно;  
(gg) SEQ ID NO: 12, 22, 26, 33, 38 и 46, соответственно;  
(hh) SEQ ID NO: 12, 17, 26, 33, 38 и 46, соответственно;  
(ii) SEQ ID NO: 9, 17, 26, 33, 38 и 46, соответственно; и  
(jj) варианты от (a) до (ii), где любая из аминокислотных последовательностей имеет 1, 2 или 3 консервативных аминокислотных замены.

4. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 3, в котором по меньшей мере одна область VH и по меньшей мере одна область VL, соответственно, содержат аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

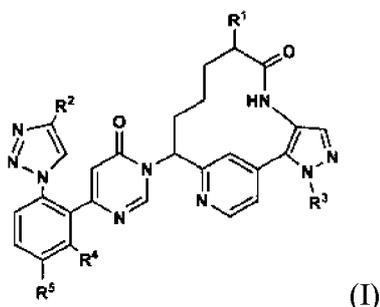
- (a) SEQ ID NO: 52 и SEQ ID NO: 84, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 85, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 54 и SEQ ID NO: 86, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 54 и SEQ ID NO: 87, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 56 и SEQ ID NO: 89, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 90, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 59 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 91, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 61 и SEQ ID NO: 89, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 92, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 93, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 94, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 66 и SEQ ID NO: 88, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 66 и SEQ ID NO: 95, соответственно;

(u) SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(v) SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 93, соответственно;  
(w) SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(x) SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 95, соответственно;  
(y) SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(z) SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 95, соответственно;  
(aa) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(bb) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 94, соответственно;  
(cc) SEQ ID NO: 72 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(dd) SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 95, соответственно;  
(ee) SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(ff) SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(gg) SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 88, соответственно;  
(hh) SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 94, соответственно;  
(ii) SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 96, соответственно;  
(jj) SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 97, соответственно;  
(kk) SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 98, соответственно;  
(ll) SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 99, соответственно;  
(mm) SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 98, соответственно;  
(nn) SEQ ID NO: 82 и SEQ ID NO: 99, соответственно;  
(oo) SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 98, соответственно; и  
(pp) варианты от (a) до (oo), содержащие 1, 2, 3 или 4 консервативные аминокислотные замены.

5. Выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий две переменные области тяжелой цепи, каждая из которых спарена с одной переменной областью легкой цепи.

6. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 5, дополнительно содержащий полипептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 196-199.

7. Выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предшествующих пунктов, где выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением, представленным формулой (I):



или его стереоизомером или таутомером, где:

$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

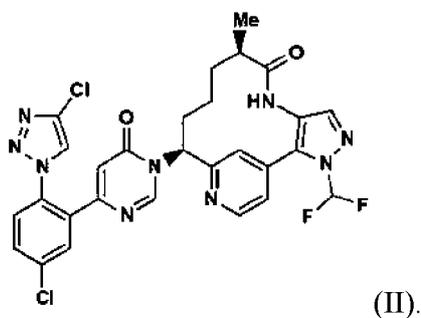
$R^2$  независимо выбран из F, Cl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_3$ ;

$R^3$  независимо выбран из  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  и  $CH_3$ ;

$R^4$  представляет собой H; и

$R^5$  независимо выбран из F и Cl.

8. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 7, где соединение имеет формулу (II):



9. Выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предшествующих пунктов, представляющий собой антитело.

10. Выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предшествующих пунктов, где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид представляет собой Fab, Fab',  $F(ab')_2$ , Fd, одноцепочечный Fv или scFv, дисульфид-связанный Fv, домен V-NAR, IgNar, внутритело, IgGACH2, минитело,  $F(ab')_3$ , тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab,  $mAb^2$ ,  $(scFv)_2$ , scFv-Fc или тандемный Fab.

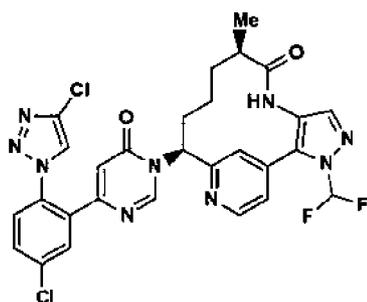
11. Выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 160, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 160, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 102 и SEQ ID NO: 161, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 161, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 162, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 163, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 166, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 166, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 114 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 167, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 167, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 119 и SEQ ID NO: 165, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 168, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 168, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

- (dd) SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 122 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 131 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 169, соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 134 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 135 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 138 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 142 и SEQ ID NO: 171, соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 171, соответственно;

- (iii) SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 146 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 147 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 164, соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 151 и SEQ ID NO: 170, соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 172, соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 172, соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 173, соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 155 и SEQ ID NO: 173, соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 174, соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 174, соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 175, соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 175, соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 174, соответственно; и
- (zzz) SEQ ID NO: 159 и SEQ ID NO: 174, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



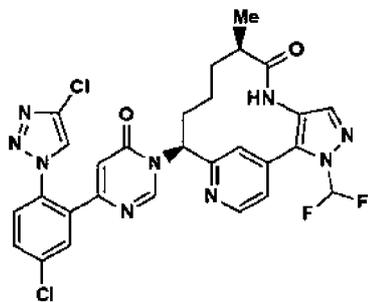
(II).

12. Выделенный антигенсвязывающий пептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 160, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 160, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 178 и SEQ ID NO: 160, соответственно;

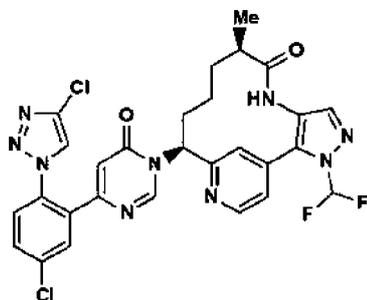
- (d) SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 160, соответственно;  
 (e) SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (f) SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (g) SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (h) SEQ ID NO: 183 и SEQ ID NO: 164, соответственно;  
 (i) SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 163, соответственно;  
 (j) SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 163, соответственно;  
 (k) SEQ ID NO: 186 и SEQ ID NO: 163, соответственно;  
 (l) SEQ ID NO: 187 и SEQ ID NO: 163, соответственно;  
 (m) SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 162, соответственно;  
 (n) SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 162, соответственно;  
 (o) SEQ ID NO: 186 и SEQ ID NO: 162, соответственно;  
 (p) SEQ ID NO: 187 и SEQ ID NO: 162, соответственно;  
 (q) SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 165, соответственно;  
 (r) SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 165, соответственно;  
 (s) SEQ ID NO: 190 и SEQ ID NO: 165, соответственно;  
 (t) SEQ ID NO: 191 и SEQ ID NO: 165, соответственно;  
 (u) SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 161, соответственно;  
 (v) SEQ ID NO: 193 и SEQ ID NO: 161, соответственно;  
 (w) SEQ ID NO: 194 и SEQ ID NO: 161, соответственно; и  
 (x) SEQ ID NO: 195 и SEQ ID NO: 161, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



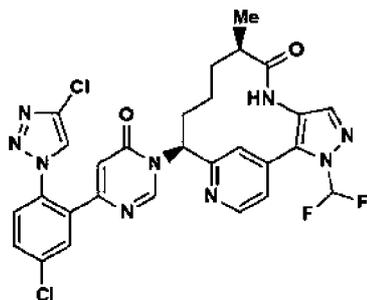
13. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 11, содержащий последовательности SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164, соответственно;

где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



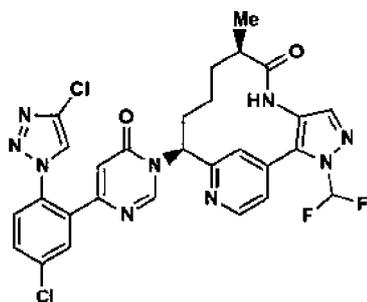
(II).

14. Выделенный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 106 и SEQ ID NO: 164; где указанный выделенный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



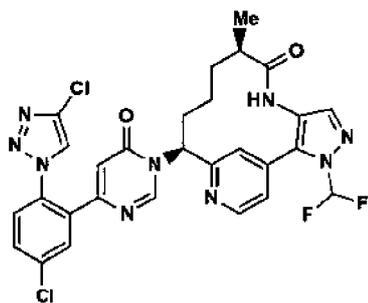
(II).

15. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 164, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



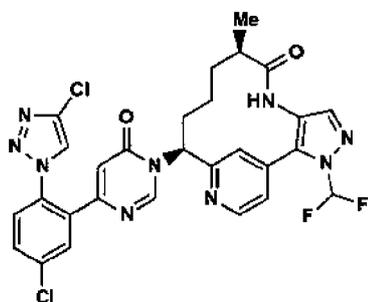
(II).

16. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 164; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II)



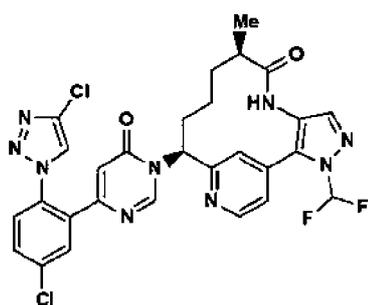
(II).

17. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 164, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



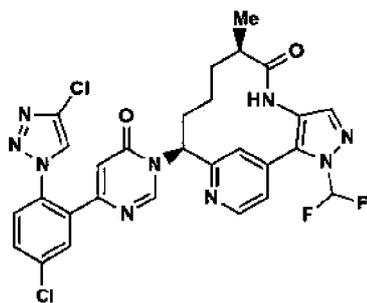
(II).

18. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 164; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



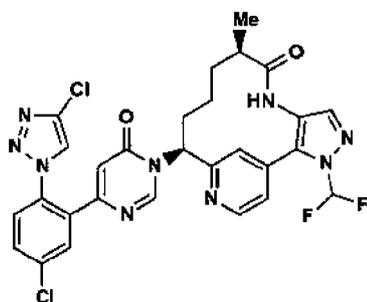
(II).

19. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 164, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



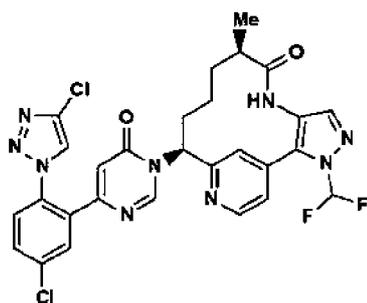
(II).

20. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 164; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



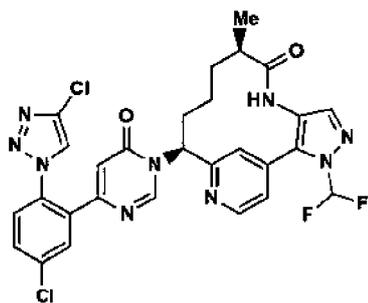
(II).

21. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 183 и SEQ ID NO: 164, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



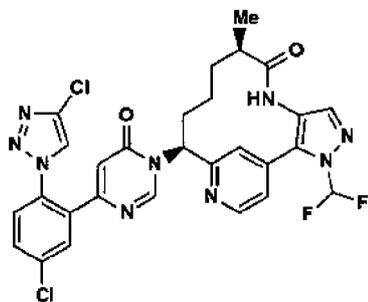
(II).

22. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 183 и SEQ ID NO: 164; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



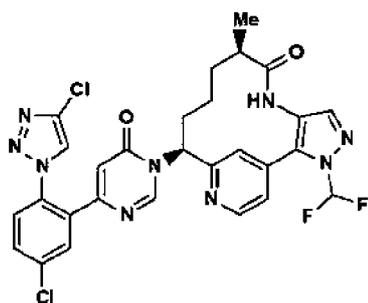
(II).

23. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 160, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



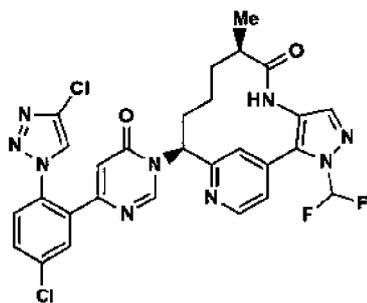
(II).

24. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 160; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



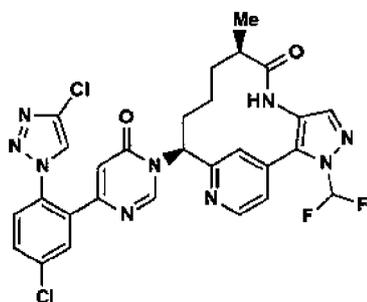
(II).

25. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 160, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



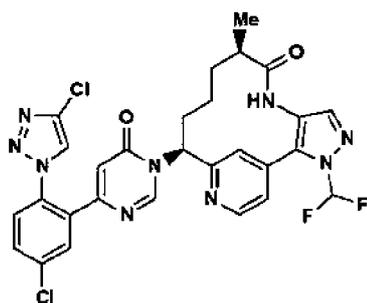
(II).

26. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 160; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



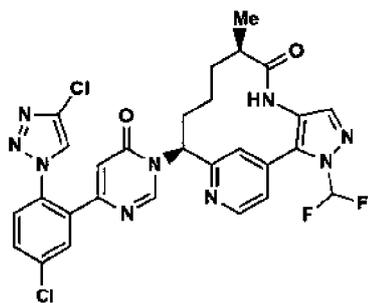
(II).

27. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 162, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



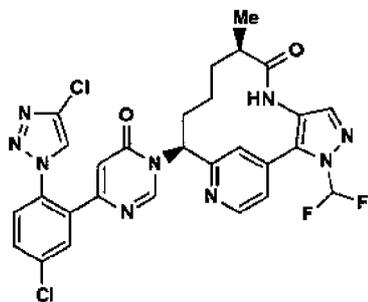
(II).

28. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 162; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



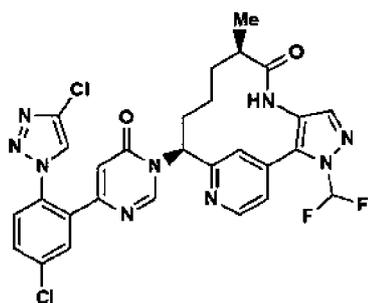
(II).

29. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 163, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



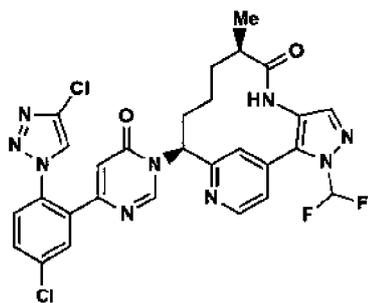
(II).

30. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 163; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



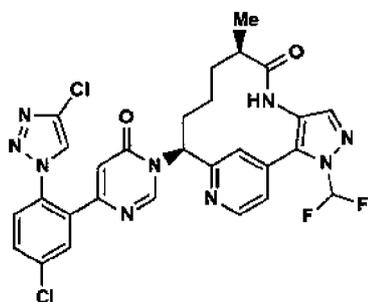
(II).

31. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 165, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



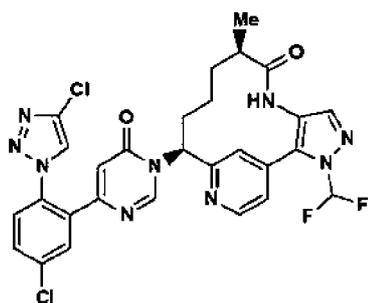
(II).

32. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 165; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



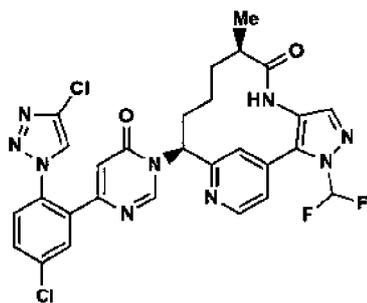
(II).

33. Выделенный антигенсвязывающий пептид по п. 12, содержащий последовательности SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 161, соответственно; где указанный выделенный антигенсвязывающий пептид специфически связывается с соединением формулы (II):



(II).

34. Выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела, содержащий последовательности SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 161; где указанный выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела специфически связывается с соединением формулы (II):



(II).

35. Выделенный полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антигенсвязывающий пептид, или Fab-фрагмент антитела, или тандемный Fab-фрагмент антитела по любому из пп. 1-34.

36. Вектор, содержащий выделенный полинуклеотид по п. 35.

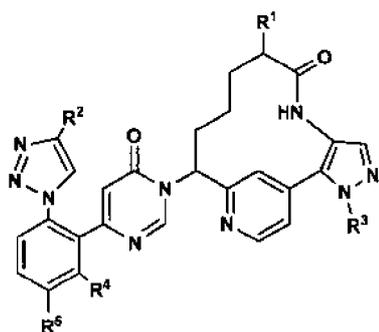
37. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 36.

38. Способ получения антигенсвязывающего пептида или Fab-фрагмента антитела или тандемного Fab-фрагмента антитела, предусматривающий (а) культивирование клетки-хозяина по п. 37 в условиях культивирования, которые стимулируют продукцию белка, так что клетка-хозяин продуцирует антигенсвязывающий пептид, или Fab-фрагмент антитела, или тандемный Fab-фрагмент антитела, и (b) выделение указанного антигенсвязывающего пептида, или указанного Fab-фрагмента антитела, или указанного тандемного Fab-фрагмента антитела из указанной культуры.

39. Реагент для обнаружения, содержащий выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела по любому из пп. 1-34, и обнаруживаемую метку.

40. Реагент для обнаружения по п. 39, где выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела связаны с обнаруживаемой меткой.

41. Способ снижения антитромботического действия соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту фармацевтически эффективной дозы выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела по любому из пп. 1-34, где:



R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

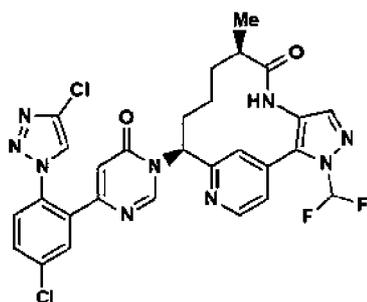
R<sup>2</sup> независимо выбран из F, Cl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> независимо выбран из CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F и CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> представляет собой H; и

R<sup>5</sup> независимо выбран из F и Cl.

42. Способ по п. 41, в котором соединение формулы (I) имеет формулу (II):



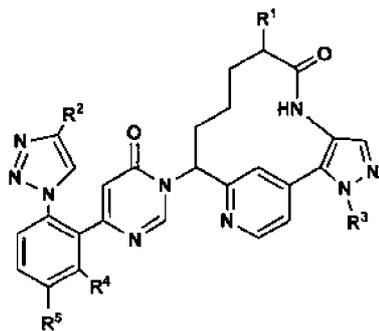
43. Способ по п. 41 или 42, в котором фармацевтически эффективная доза выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела содержит антигенсвязывающий пептид, или Fab-фрагмент антитела, или тандемный Fab-фрагмент антитела в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к дозе соединения формулы (I) или (II), или в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к присутствующему у субъекта соединению формулы (I) или (II)

44. Способ по любому из пп. 41-43, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела вводят одновременно с введением или после введения соединения формулы (I) или (II).

45. Способ по любому из пп. 41-44, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.

46. Способ по любому из пп. 41-45, в котором субъектом является человек.

47. Способ определения уровня соединения формулы (I) или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли в биологическом образце, где:



(I)

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо выбран из F, Cl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> независимо выбран из CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F и CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> представляет собой H; и

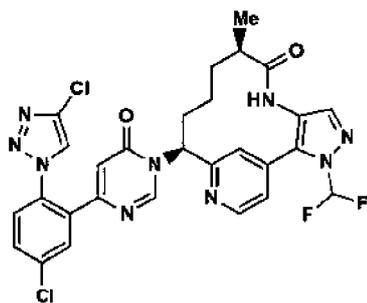
R<sup>5</sup> независимо выбран из F и Cl;

предусматривающий:

(a) контактирование биологического образца с выделенным антигенсвязывающим пептидом, или выделенным Fab-фрагментом антитела, или выделенным тандемным Fab-фрагментом антитела по любому из пп. 1-34, и

(b) определение уровня связанного комплекса соединения и выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела.

48. Способ по п. 47, в котором соединение формулы (I) имеет формулу (II):



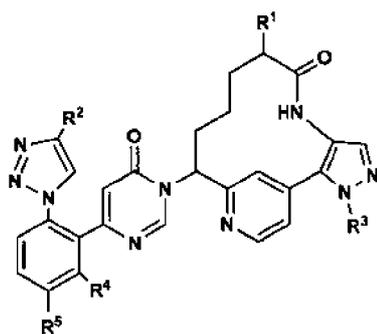
(II).

49. Способ по п. 47 или 48, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела содержит метку.

50. Способ по любому из пп. 47-49, в котором обнаружение проводят с помощью иммунологического анализа.

51. Способ по любому из пп. 47-50, в котором биологический образец содержит мочу, фекалии, слюну, цельную кровь, плазму, ткань органа, волосы, кожу, клетки или клеточные культуры.

52. Способ связывания соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера у субъекта, который принимает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его стереоизомера или таутомера, предусматривающий введение субъекту фармацевтически эффективной дозы выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела по любому из пп. 1-34, где



(I)

$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

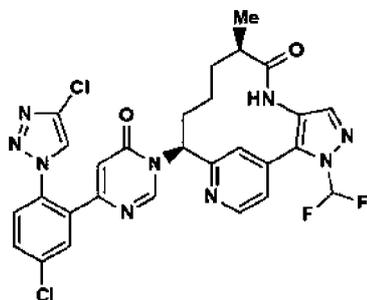
$R^2$  независимо выбран из F, Cl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_3$ ;

$R^3$  независимо выбран из  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  и  $CH_3$ ;

$R^4$  представляет собой H; и

R<sup>5</sup> независимо выбран из F и Cl.

53. Способ по п. 52, в котором соединение формулы (I) имеет формулу (II):



(II).

54. Способ по п. 52 или 53, в котором фармацевтически эффективная доза выделенного антигенсвязывающего пептида, или выделенного Fab-фрагмента антитела, или выделенного тандемного Fab-фрагмента антитела содержит антигенсвязывающий пептид, или Fab-фрагмент антитела, или тандемный Fab-фрагмент антитела в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к дозе соединения формулы (I) или (II), или в молярном соотношении по меньшей мере приблизительно 1:1 к присутствующему у субъекта соединению формулы (I) или (II).

55. Способ по любому из пп. 52-54, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела вводят одновременно с введением или после введения соединения формулы (I) или (II).

56. Способ по любому из пп. 52-55, в котором выделенный антигенсвязывающий пептид, или выделенный Fab-фрагмент антитела, или выделенный тандемный Fab-фрагмент антитела вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.

57. Способ по любому из пп. 52-56, в котором субъектом является человек.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
IGKV1-12	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	V	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C
26D5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
	CDR1																						
IGKV1-12	R	A	S	Q	G	I	S	S	W	L	A	W	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L
26D5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	H	-	-	-	-	-	-	-	-
	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
	CDR2																						
IGKV1-12	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T
26D5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92
																				CDR3			
IGKV1-12	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	A	N
26D5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107								
IGKV1-12	S F																						
IGHJ4			L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K									
26D5	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									

Фигура 1В

Легкая цепь	
LCDR1	24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 R A S Q G I S S W L A
LCDR2	Нет
LCDR3	89 90 91 92 93 94 95 96 97 Q Q A N S F P L T
Тяжелая цепь	
HCDR1	26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 G F T V S S N Y M S
HCDR2	50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 F I Y S G G R T Y Y
HCDR3	95 96 97 98 99 100 101 102 G G F G G G D Y

Фигура 2



Фигура 3А

Исходн.	Q	Q	A	N	S	F	P	L	T
Результат по отношению к норме									
	89	90	91	92	93	94	95	96	97
*	0.00	0.25	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
P	0.05	0.04	0.03	0.02	0.04	0.03	1.00	0.05	0.15
G	0.02	0.03	0.05	0.09	0.36	0.03	0.04	0.03	0.03
A	0.02	0.04	1.00	1.36	0.50	0.03	0.03	0.02	0.16
C	0.02	0.03	0.23	0.96	0.12	0.04	0.05	0.03	0.02
S	0.03	0.14	0.11	0.82	1.00	0.04	0.07	0.04	0.47
T	0.03	0.03	0.05	0.15	0.34	0.02	0.03	0.02	1.00
V	0.02	0.03	0.04	0.13	0.17	0.04	0.05	0.03	0.11
L	0.03	0.05	0.03	0.33	0.06	0.06	0.04	1.00	0.05
I	0.03	0.04	0.03	0.21	0.13	0.02	0.04	0.10	0.10
M	0.04	0.03	0.04	0.40	0.20	0.03	0.03	0.03	0.14
K	0.05	0.09	0.02	0.49	0.16	0.02	0.04	0.03	0.14
R	0.04	0.05	0.03	0.25	0.26	0.03	0.03	0.04	0.03
H	0.06	0.08	3.98	1.45	0.21	0.02	0.03	0.09	0.04
F	0.03	0.02	2.07	0.41	0.06	1.00	0.04	0.05	0.03
Y	0.03	0.02	6.54	0.50	0.03	0.03	0.05	0.03	0.04
W	0.03	0.03	0.02	0.74	0.05	0.07	0.03	0.03	0.04
N	0.03	0.31	0.03	1.00	0.68	0.03	0.03	0.03	0.12
D	0.04	0.00	0.11	1.46	0.34	0.04	0.03	0.02	0.02
E	0.03	0.03	0.02	0.56	0.70	0.02	0.04	0.06	0.04
Q	1.00	1.00	0.02	0.38	1.06	0.04	0.02	0.02	0.03

Фигура 3В

Исходн.	G	F	T	V	S	S	N	Y	M	S
Результат по отношению к норме										
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	34
*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
P	0.04	0.05	3.88	0.04	0.02	0.08	0.02	3.48	0.02	0.03
G	1.01	0.04	0.93	0.05	0.15	1.62	0.17	2.38	0.03	0.04
A	0.14	0.05	3.71	0.04	1.49	0.10	1.89	5.97	0.05	0.36
C	0.11	0.03	2.77	0.05	0.36	0.21	0.07	1.89	0.05	0.04
S	0.34	0.05	4.38	0.04	1.01	1.01	3.13	5.76	0.05	1.01
T	0.73	0.03	1.01	0.04	0.86	3.14	0.46	0.92	0.12	0.77
V	0.16	0.20	1.33	1.01	2.24	0.28	0.37	0.61	0.09	0.06
L	0.09	2.73	3.58	1.46	0.34	1.61	0.07	2.74	0.07	0.05
I	0.14	3.50	2.09	2.97	2.48	0.49	0.07	0.61	0.14	0.04
M	0.04	2.88	4.03	1.10	1.45	1.12	0.07	4.93	1.01	0.03
K	0.07	0.03	4.10	0.00	0.74	4.29	0.04	0.32	0.09	0.02
R	0.12	0.04	4.08	0.03	0.33	2.91	0.04	0.42	0.05	0.04
H	0.23	0.02	4.25	0.05	0.38	3.03	1.74	4.99	0.00	0.03
F	0.09	1.01	2.91	0.07	0.98	0.12	0.40	0.84	0.43	0.04
Y	0.12	0.05	3.74	0.04	1.13	0.17	0.45	1.01	0.11	0.04
W	0.11	0.05	3.09	0.06	1.44	0.07	0.25	0.55	0.12	0.04
N	0.18	0.02	4.43	0.03	0.13	4.28	1.01	2.34	0.00	0.03
D	0.07	0.04	5.72	0.03	0.09	4.33	0.05	5.83	0.05	0.05
E	0.05	0.03	5.23	0.04	0.89	5.58	0.16	4.80	0.03	0.07
Q	0.12	0.02	6.00	0.00	1.34	4.19	0.11	4.05	0.03	0.07

Фигура 3С

Исходн.	F	I	Y	S	G	G	R	T	Y	Y
Результат по отношению к норме										
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06
P	0.01	0.03	0.05	4.51	0.86	1.05	0.16	0.22	0.11	0.08
G	0.03	0.03	0.07	0.51	1.01	1.01	0.39	0.21	0.05	0.45
A	0.03	0.09	0.04	1.34	1.41	0.48	2.01	1.03	0.06	0.60
C	0.04	0.02	0.15	0.42	0.83	0.18	0.23	0.21	0.20	0.24
S	0.04	0.13	0.05	1.01	2.40	0.44	1.48	0.88	0.08	0.66
T	0.02	0.71	0.07	2.36	1.09	0.35	2.22	1.01	0.13	0.92
V	0.04	0.90	0.05	1.54	0.99	0.22	0.97	1.28	0.31	0.75
L	0.07	0.21	0.08	0.44	1.25	0.43	1.27	0.76	0.16	0.69
I	0.07	1.01	0.04	1.93	1.11	0.16	1.04	0.78	0.16	0.39
M	0.11	0.20	0.49	1.01	1.42	0.27	2.36	1.39	0.14	0.52
K	0.00	0.00	0.00	0.88	0.99	0.22	1.36	1.66	0.08	0.77
R	0.05	0.04	0.01	0.49	0.83	0.23	1.01	1.17	0.05	0.47
H	0.03	0.00	0.12	0.52	0.89	0.30	1.97	0.48	0.59	0.85
F	1.01	0.13	0.45	0.25	0.50	0.21	1.30	0.54	2.83	0.98
Y	1.37	0.04	1.01	0.38	0.56	0.28	1.47	0.40	1.01	1.01
W	0.07	0.04	0.07	0.46	0.98	0.16	2.12	0.13	0.05	0.36
N	0.03	0.10	0.07	0.44	2.36	0.23	1.82	0.71	0.09	0.19
D	0.04	0.02	0.08	1.38	1.62	0.24	1.89	0.30	0.08	0.42
E	0.05	0.04	0.07	0.50	1.31	0.20	2.80	0.70	1.10	0.51
Q	0.02	0.06	0.04	0.92	1.40	0.35	3.30	1.06	0.25	0.58

Фигура 3D

Исходн.	G	G	F	G	G	G	D	Y
Результат по отношению к норме								
	95	96	97	98	99	100	101	102
*	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.03	0.03
P	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	1.82	0.02	0.03
G	1.00	1.00		1.00	1.00	1.00	0.05	0.03
A	4.24	0.03	0.04	0.04	0.16	0.21	0.04	0.41
C	0.07	0.10	0.03	0.05	0.27	0.04	0.03	0.38
S	0.04	0.03	0.03	0.05	0.21	0.04	0.03	0.70
T	0.02	0.02	0.03	0.04	0.11	0.05	0.02	1.93
V	0.03	0.03	0.02	0.05	0.10	0.09	0.03	1.44
L	0.02	0.03	0.04	0.03	0.19	0.01	0.02	0.37
I	0.02	0.03	0.02	0.04	0.07	0.03	0.04	1.62
M	0.01	0.03	0.00	0.04	0.23	0.04	0.05	0.15
K	0.03	0.01	0.03	0.03	0.15	0.33	0.05	0.04
R	0.03	0.03	0.02	0.03	0.29	0.25	0.04	0.03
H	0.02	0.03	0.03	0.04	0.32	0.00	0.04	1.40
F	0.04	0.02	1.00	0.04	0.13	0.03	0.04	0.40
Y	0.02	0.02	0.03	0.03	0.15	0.03	0.07	1.00
W	0.04	0.13		0.05	0.15	0.03	0.03	1.33
N	0.03	0.14	0.03	0.04	0.60	0.05	0.03	0.93
D	0.03	0.11	0.00	0.10	0.91	0.34	1.00	0.48
E	0.03	0.05	0.00	0.06	0.29	0.60	0.04	0.06
Q	0.03	0.03	0.04	0.04	0.50	0.09	0.05	0.07

Фигура 3Е

KABAT	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
						<b>HCDR1</b>				<b>HCDR2</b>		
26D5	EVQLVESGGALIQPGGSLRLSCAASGFTVVS <u>SNYMS</u> WVRQAPGKGLEWVS <u>FIYSGGR</u> TYIA											
26D5-GV-Q	-----G-----											
26D5-295-A08	-----G-----E-----P-----											
26D5-295-B08	-----G-----A-----P-----											
26D5-295-C07	-----G-----A-----											
26D5-295-C08	-----G-----Q-A-----P-----											
26D5-295-D07	-----G-----Q-E-----											
26D5-295-E07	-----G-----Q-A-----											
26D5-295-F07	-----G-----E-A-----											
26D5-295-G07	-----G-----P-----											
26D5-295-H07	-----G-----											
26D5-296-A07	-----G-----A-----P-----											
26D5-296-B07	-----G-----Q-A-----											
26D5-296-C07	-----G-----I-----											
26D5-296-C08	-----G-----Q-A-----											
26D5-296-D03	-----G-----E-F-----											
26D5-296-D08	-----G-----P-----											
26D5-296-F03	-----G-----Q-----											
26D5-296-F07	-----G-----											
26D5-296-F08	-----G-----P-E-----											
26D5-296-G03	-----G-----Q-----P-----											
26D5-296-G07	-----G-----E-----											
26D5-296-G08	-----G-----Q-----											
26D5-296-H03	-----G-----A-----P-----											

Фигура 4А

KABAT	65	70	75	80	82a	b	c	85	90	95	100	105	110	113
	<b>HCDR2</b>							<b>HCDR3</b>						
26D5	<u>DSVKGR</u>	RFTI	SRDNS	KNTLYL	QMN	SLRA	EDTAM	YYCARG	<u>GGFGGGDY</u>	WGQ	GTLV	TVSS		
26D5-GV-Q	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-A08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-B08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-C07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-C08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-D07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-E07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-F07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-G07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-295-H07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-A07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-B07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-C07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-C08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-D03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-D08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-F03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-F07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-F08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-G03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-G07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-G08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	A-----	-----	-----	-----	-----
26D5-296-H03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	V-----	-----	-----	-----	-----	-----

Фигура 4А (продолжение)

KABAT	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60			
	LCDR1						LCDR2								
26D5	DIQ	MTQ	SPSS	VSA	SVG	DRVT	ITC	<u>RASOGISSWLA</u>	WYQ	HKPG	KAPK	LLIYA	<u>AASSLOS</u>	GVPS	
26D5-GV-Q	-----							Q	-----						
26D5-295-A08	-----							N	Q	-----					
26D5-295-B08	-----							N	Q	-----					
26D5-295-C07	-----							N	Q	-----					
26D5-295-C08	-----							N	Q	-----					
26D5-295-D07	-----							N	Q	-----					
26D5-295-E07	-----							N	Q	-----					
26D5-295-F07	-----							N	Q	-----					
26D5-295-G07	-----							N	Q	-----					
26D5-295-H07	-----							N	Q	-----					
26D5-296-A07	-----								Q	-----					
26D5-296-B07	-----								Q	-----					
26D5-296-C07	-----							Y	N	Q	-----				
26D5-296-C08	-----							Y	E	N	Q	-----			
26D5-296-D03	-----							N	Q	-----					
26D5-296-D08	-----							Y	E	N	Q	-----			
26D5-296-F03	-----							N	Q	-----					
26D5-296-F07	-----							Y	N	Q	-----				
26D5-296-F08	-----							Y	E	N	Q	-----			
26D5-296-G03	-----							N	Q	-----					
26D5-296-G07	-----							Y	N	Q	-----				
26D5-296-G08	-----							Y	E	N	Q	-----			
26D5-296-H03	-----							N	Q	-----					

Фигура 4В



Легкая цепь													
LCDR1 и прилегающий каркас	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	R	A	S	Q	G	I	S	S	N	L	A	W	Y
LCDR2 и прилегающий каркас	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56		
	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S		
LCDR3 и прилегающий каркас	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98			
	Q	Q	A	N	S	F	P	L	T	F			
Тяжелая цепь													
HCDR1 и прилегающий каркас	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	
	G	F	T	V	S	S	N	A	M	S	W	V	
HCDR2 и прилегающий каркас	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
	W	V	S	F	I	Y	P	G	G	R	T	Y	Y
HCDR3 и прилегающий каркас	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103		
	A	R	A	G	F	G	G	G	D	Y	W		

Фигура 5

Исходн.	R	A	S	O	G	I	S	S	N	L	A	W	Y
Результат по отношению к норме													
	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
*	0.11	0.10	0.04	0.34	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.08	0.24	0.39
P	0.09	0.49	0.41	0.50	1.31	0.08	0.11	0.17	0.03	0.01	0.08	0.00	0.05
G	0.88	0.63	0.90	0.52	1.00	0.04	0.47	0.53	0.07	0.37	0.27	0.09	0.05
A	0.93	1.00	1.00	0.79	1.17	0.23	1.07	0.91	0.19	0.85	1.00	0.05	0.14
C	0.87	0.35	0.91	1.08	1.52	0.14	1.15	1.00	0.22	1.55	0.09	0.10	0.19
S	0.93	0.94	1.00	0.73	0.95	0.19	1.00	1.00	0.32	0.48	0.27	0.05	0.08
T	0.90	0.60	0.77	1.22	1.17	0.23	0.59	1.38	0.32	1.78	0.34	0.05	0.09
V	0.86	0.67	0.64	1.23	0.99	0.49	0.91	0.38	0.21	1.35	0.38	0.07	0.23
L	0.86	0.35	0.63	0.89	1.20	0.62	0.58	0.71	0.34	1.00	0.09	0.08	0.21
I	1.03	0.54	0.61	1.10	1.04	1.00	0.57	0.36	0.24	1.13	0.21	0.06	0.19
M	1.12	0.33	0.84	0.89	1.42	0.27	0.79	0.84	0.20	1.44	0.15	0.06	0.25
K	0.98	0.05	0.77	0.65	0.81	0.05	0.54	0.98	0.37	0.11	0.00	0.04	0.05
R	1.00	0.04	0.62	0.99	1.18	0.02	0.60	0.69	0.08	0.03	0.01	0.12	0.04
H	1.03	0.14	1.13	1.16	1.28	0.03	1.43	0.82	0.26	0.63	0.00	0.17	0.17
F	1.11	0.23	0.74	0.80	1.37	0.15	2.25	1.00	0.22	0.31	0.05	0.18	0.38
Y	0.86	0.18	0.82	0.86	1.27	0.03	2.21	1.26	0.27	0.07	0.04	0.29	1.00
W	1.03	0.07	0.68	1.07	1.37	0.00	1.69	0.96	0.16	0.03	0.31	1.00	0.70
N	0.77	0.18	1.11	0.57	1.27	0.09	0.81	0.49	1.00	1.21	0.17	0.04	0.14
D	0.68	0.07	1.30	0.63	1.13	0.06	1.24	0.27	0.57	0.07	0.04	0.00	0.18
E	0.71	0.11	1.04	0.85	1.36	0.05	1.01	1.05	0.24	0.23	0.03	0.05	0.07
Q	0.88	0.05	0.67	1.00	0.96	0.06	1.20	1.54	0.15	0.31	0.00	0.08	0.03

Фигура 6А

Исходн.	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S
Результат по отношению к норме											
	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
*	0.04	0.00	0.00	0.48	0.07	0.00	0.00	0.00	0.19	0.00	0.09
P	0.05	0.10	0.03	0.05	0.12	0.07	0.05	0.20	0.38	0.41	0.80
G	0.11	0.15	0.18	0.08	0.84	0.88	0.56	0.44	0.32	0.39	0.95
A	0.16	0.34	0.51	0.21	1.00	1.00	0.75	0.86	0.44	0.52	0.99
C	0.32	0.65	0.15	0.18	0.40	0.43	0.98	1.39	0.38	0.31	1.53
S	0.33	0.27	0.31	0.25	0.86	0.96	1.00	1.00	0.42	0.43	1.00
T	0.46	0.31	0.28	0.20	0.41	0.49	1.11	3.48	0.42	0.35	1.11
V	0.33	0.46	1.02	0.15	0.24	0.30	0.85	2.60	0.74	0.30	0.74
L	1.00	1.00	0.94	0.13	0.49	0.18	0.56	1.51	1.00	0.46	0.88
I	0.35	0.44	1.00	0.23	0.26	0.21	0.57	2.29	1.03	0.36	0.89
M	0.29	0.46	0.77	0.18	0.57	0.42	0.90	1.19	0.58	0.32	1.36
K	0.00	0.29	0.19	0.27	0.26	0.40	1.12	1.39	0.45	0.21	1.02
R	0.03	0.38	0.09	0.16	0.73	0.29	0.84	1.50	0.67	0.33	1.27
H	0.41	0.41	0.21	0.30	2.52	0.16	0.78	0.75	0.43	0.37	1.08
F	0.04	0.46	0.31	0.67	3.90	0.14	0.53	0.82	0.41	0.32	1.23
Y	0.04	0.31	0.29	1.00	6.41	0.14	0.47	0.67	0.40	0.24	1.06
W	0.04	0.31	0.18	0.48	3.17	0.09	0.72	0.68	0.45	0.30	1.74
N	0.40	0.23	0.21	0.15	1.23	0.17	0.82	0.82	0.55	0.62	0.74
D	0.07	0.06	0.09	0.18	1.61	0.09	0.71	0.29	0.22	0.44	0.98
E	0.03	0.17	0.06	0.13	1.22	0.29	1.09	0.72	0.27	0.47	1.06
Q	0.13	0.40	0.27	0.13	0.53	0.19	0.95	0.95	0.43	1.00	1.02

Фигура 6В

Исходн.	Q	Q	A	N	S	F	P	L	T	F
Результат по отношению к норме										
	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
*	0.00	0.22	0.04	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05
P	0.02	0.08	0.02	0.02	0.03	0.01	1.00	0.13	0.28	0.05
G	0.20	0.24	0.40	0.33	0.96	0.02	0.23	0.02	0.51	0.01
A	0.02	0.39	1.00	0.29	0.55	0.01	0.47	0.03	0.53	0.03
C	0.02	0.18	0.28	0.35	0.67	0.04	0.13	0.03	0.34	0.16
S	0.09	0.98	0.84	0.34	1.00	0.00	0.32	0.03	0.65	0.02
T	0.00	0.20	0.26	0.27	0.58	0.00	0.14	0.04	1.00	0.05
V	0.02	0.04	0.15	0.19	0.38	0.01	0.11	0.06	0.50	0.18
L	0.02	0.09	0.04	0.27	0.40	0.10	0.08	1.00	0.36	0.39
I	0.03	0.04	0.09	0.30	0.51	0.12	0.07	0.10	0.52	0.34
M	0.04	0.20	0.19	0.41	0.49	0.15	0.17	0.11	0.65	0.26
K	0.08	0.31	0.07	0.41	0.42	0.04	0.13	0.00	0.42	0.03
R	0.03	0.13	0.01	0.23	0.36	0.03	0.11	0.78	0.38	0.02
H	0.13	0.25	0.49	1.06	1.55	0.04	0.06	0.14	0.33	0.11
F	0.03	0.02	0.21	0.21	0.36	1.00	0.04	0.08	0.25	1.00
Y	0.01	0.04	0.25	0.33	0.38	0.23	0.03	0.03	0.35	0.32
W	0.02	0.12	0.01	0.33	0.52	0.43	0.04	0.02	0.20	0.38
N	0.03	1.49	0.02	1.00	1.48	0.00	0.20	0.02	0.49	0.02
D	0.03	0.12	0.15	1.02	0.73	0.02	0.23	0.03	0.15	0.02
E	0.06	0.48	0.00	0.50	1.73	0.03	0.12	0.03	0.40	0.02
Q	1.00	1.00	0.05	0.32	1.73	0.04	0.18	0.00	0.43	0.03

Фигура 6С

Исходн.	G	F	T	V	S	S	N	A	M	S	W	V
Результат по отношению к норме												
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
P	0.35	0.40	1.46	0.28	0.61	0.41	0.23	1.49	0.01	0.14	0.06	0.13
G	1.00	0.37	1.03	0.30	0.88	0.88	0.35	0.49	0.47	0.05	0.29	0.13
A	0.68	0.37	0.99	0.37	1.40	1.24	0.49	1.00	0.47	0.50	0.42	0.25
C	0.73	0.49	1.24	0.51	1.46	1.45	0.76	4.55	0.56	0.20	0.49	0.16
S	0.60	0.34	1.32	0.26	1.00	1.00	0.50	1.79	0.37	1.00	0.37	0.18
T	0.62	0.45	1.00	0.59	1.00	0.98	0.47	0.42	0.38	0.53	0.60	0.30
V	0.79	0.77	1.15	1.00	0.99	0.96	0.62	0.32	0.46	0.30	0.49	1.00
L	0.92	1.80	1.33	0.86	1.10	1.38	0.35	1.07	0.54	0.02	0.40	0.79
I	0.73	2.23	1.19	0.76	1.10	1.11	0.39	0.22	0.51	0.06	0.61	1.54
M	0.65	1.77	1.16	1.09	1.00	1.34	0.53	6.93	1.00	0.00	0.58	0.37
K	0.58	0.26	1.31	0.17	1.19	1.38	0.68	6.00	0.41	0.05	0.38	0.06
R	0.71	0.35	1.01	0.14	1.05	1.29	0.59	0.74	0.33	0.03	0.45	0.03
H	0.60	0.41	0.75	0.24	1.76	1.11	1.50	0.45	0.49	0.05	0.42	0.00
F	0.86	1.00	1.34	0.34	0.95	0.81	1.31	0.28	1.16	0.03	1.11	0.00
Y	0.66	0.30	0.78	0.31	0.95	1.13	1.74	0.33	0.35	0.02	1.20	0.02
W	0.73	0.39	1.48	0.48	0.82	0.74	1.07	0.64	0.98	0.00	1.00	0.03
N	0.67	0.40	1.11	0.24	0.74	1.20	1.00	0.35	0.16	0.00	0.35	0.00
D	0.61	0.61	1.36	0.17	1.00	1.11	0.49	0.87	0.03	0.08	0.05	0.00
E	0.74	0.39	1.64	0.13	0.88	1.71	0.88	1.11	0.36	0.06	0.46	0.00
Q	0.57	0.38	1.19	0.29	1.19	1.07	0.72	5.38	0.45	0.00	0.20	0.08

Фигура 6D

Исходн.	W	V	S	F	I	Y	P	G	G	R	T	Y	Y
Результат по отношению к норме													
	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
*	0.28	0.13	0.00	0.11	0.00	0.15	0.00	0.13	0.19	0.12	0.18	0.20	0.19
P	0.02	0.10	0.04	0.00	0.29	0.29	1.00	0.50	0.67	0.89	0.38	0.59	0.29
G	0.19	0.44	0.51	0.02	0.45	0.33	0.45	1.00	1.00	0.62	0.51	0.29	0.59
A	0.03	0.57	1.15	0.00	0.38	0.40	0.88	1.34	0.74	0.91	0.93	0.27	0.61
C	0.10	0.65	0.67	0.19	0.45	0.47	0.47	1.29	1.21	0.76	0.84	0.72	0.57
S	0.11	0.83	1.00	0.05	0.36	0.41	0.73	1.01	0.85	1.02	1.28	0.29	0.59
T	0.05	0.42	0.63	0.08	0.47	0.52	0.63	1.04	0.85	0.87	1.00	0.36	0.50
V	0.04	1.00	0.53	0.09	0.84	0.59	0.53	1.05	0.55	0.92	0.92	0.42	0.49
L	0.04	0.37	0.33	0.38	0.93	0.72	0.47	1.17	1.11	0.95	0.78	0.44	0.51
I	0.04	0.47	0.45	0.37	1.00	0.75	0.44	1.12	0.55	0.99	0.45	0.49	0.37
M	0.46	0.42	0.52	0.36	0.73	0.30	0.42	0.97	0.95	1.23	1.14	0.41	0.53
K	0.00	0.24	0.36	0.07	0.38	0.41	0.66	1.62	1.18	0.85	1.58	0.24	0.46
R	0.11	0.57	0.18	0.02	0.30	0.22	0.59	1.36	0.91	1.00	1.09	0.33	0.73
H	0.24	0.24	0.48	0.09	0.41	0.44	0.31	1.20	0.74	1.08	0.76	0.88	0.61
F	0.56	0.35	0.39	1.00	0.48	0.40	0.53	1.09	0.62	0.72	0.79	1.03	0.53
Y	0.09	0.34	0.63	5.00	0.46	1.00	0.64	1.16	0.90	0.83	0.80	1.00	1.00
W	1.00	0.29	0.43	0.37	0.49	0.30	0.51	0.75	0.93	0.75	0.70	0.37	0.39
N	0.11	1.12	0.53	0.04	0.48	0.26	0.53	1.07	1.12	1.03	0.64	0.25	0.39
D	0.00	0.51	0.35	0.00	0.49	0.43	0.39	1.07	0.82	1.02	1.02	0.36	0.62
E	0.00	0.38	0.37	0.00	0.46	0.40	0.89	1.46	0.81	1.39	1.00	0.59	0.51
Q	0.06	0.73	0.36	0.00	0.61	0.28	0.53	1.30	0.65	1.30	1.14	0.37	0.46

Фигура 6Е

Исходн.	A	R	A	G	F	G	G	G	D	Y	W
Результат по отношению к норме											
	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
*	0.00	0.06	0.00	0.07	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00	0.35	0.23
P	0.46	0.09	0.00	0.09	0.00	0.36	0.47	5.60	0.14	0.36	0.07
G	0.31	0.44	0.73	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00	0.38	0.44	0.35
A	1.00	0.42	1.00	0.47	0.00	0.46	0.48	1.41	0.31	0.45	0.13
C	1.49	1.44	0.07	2.41	0.05	0.41	0.82	0.21	0.19	0.57	0.17
S	0.45	0.39	0.30	0.35	0.02	0.43	0.45	0.63	0.37	0.45	0.20
T	0.46	0.29	0.10	0.41	0.00	0.45	0.47	0.84	0.29	0.48	0.42
V	0.50	0.44	0.10	1.63	0.02	0.67	0.36	1.09	0.17	0.49	0.27
L	0.30	0.44	0.02	0.95	0.16	0.39	0.58	0.05	0.02	0.52	0.04
I	0.47	0.48	0.00	1.00	0.02	0.42	0.48	0.43	0.05	0.46	0.28
M	0.20	0.45	0.00	3.08	0.05	0.43	0.54	0.10	0.08	0.54	0.13
K	0.00	2.22	0.00	0.46	0.00	0.31	0.51	1.30	0.08	0.34	0.14
R	0.02	1.00	0.04	0.43	0.00	0.35	0.52	1.09	0.09	0.33	0.35
H	0.03	0.49	0.03	0.66	0.00	0.24	0.75	0.14	0.31	0.41	0.15
F	0.25	0.48	0.03	1.32	1.00	0.42	0.50	0.01	0.09	0.71	0.15
Y	0.17	0.43	0.03	0.67	0.25	0.36	0.16	0.29	0.21	1.00	0.03
W	0.09	0.55	0.04	2.33	0.41	0.39	0.32	0.15	0.00	0.66	1.00
N	0.17	0.47	0.05	0.42	0.00	0.36	2.27	0.49	0.47	0.29	0.00
D	0.03	0.06	0.08	0.50	0.00	0.36	0.66	1.41	1.00	0.36	0.00
E	0.10	0.38	0.16	2.03	0.00	0.57	0.45	1.28	0.50	0.32	0.00
Q	0.00	0.41	0.00	0.83	0.00	0.43	0.50	1.27	0.47	0.38	0.00

Фигура 6F

Легкая цепь						
LCDR1 и прилегающий каркас	32	33	34	35	36	(50% W в 32)
	N	L	A	W	Y	
LCDR2 и прилегающий каркас	46	50	55			
	L	A	Q			
LCDR3	91	92	93			(50% H в 91)
	A	N	S			
Тяжелая цепь						
HCDR1 и прилегающий каркас	33	34	35	36	37	(50% Y в 33)
	A	M	S	W	V	
HCDR2 и прилегающий каркас	47	48	49	50	51	(50% S в 53)
	W	V	S	F	I	
HCDR3 и прилегающий каркас	93	94	95	96	97	(50% G в 95)
	A	R	A	G	F	

Фигура 7А

Тяжелая цепь												
HCDR3 и прилегающий каркас	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	
	A	R	A	G	F	G	G	G	D	Y	W	

Фигура 7В

KABAT	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
	HCDR1						HCDR2					
26D5	EVQLVESGGALIQPGGSLRLSCAASGFTVSS <u>SNYMS</u> WVRQAPGKGLEWVS <u>FIYSGGR</u> TYIA											
26D5-GV-Q	-----G-----											
26D5-295-B08	-----G-----A-----P-----											
26D5-75202-343-A09	-----G-----A-----Y--P-----											
26D5-75229-343-A10	-----G-----A-----Y--P-----											
26D5-75203-343-B09	-----G-----A-----Y--P-----											
26D5-75017-343-F04	-----G-----A-----P-----											
26D5-75214-343-F06	-----G-----A-----P-----											
25D5-75592-348-A04	-----G-----AIA-----AY--P-----											
26D5-75768-348-A10	-----G-----AV-I-----AY--P-----											
26D5-75576-348-B03	-----G-----D--Y-----AY-----											
26D5-75746-348-C07	-----G-----AF-----Y-----											
26D5-75747-348-D07	-----G-----AF-----Y-----											
26D5-75602-348-F04	-----G-----QF-----YF--P-----											
26D5-75616-348-F10	-----G-----A-----P-----											

Фигура 8А

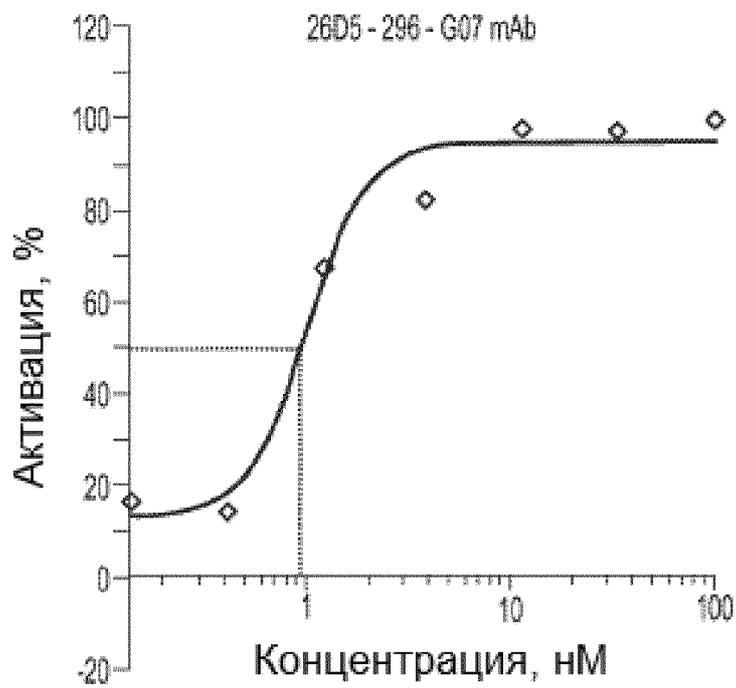
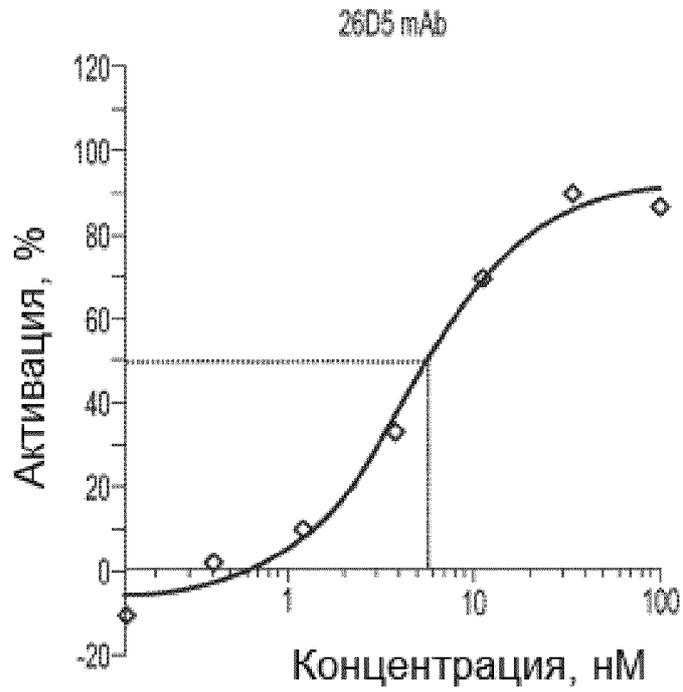
KABAT	65	70	75	80	80a	b	c	85	90	95	100	105	110	113
	HCDR2							HCDR3						
26D5	<u>DSVKG</u> RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAMYYCAR							<u>GGFGGGDY</u> WGQGLVTVSS						
26D5-GV-Q	-----							-V-----						
26D5-295-B08	-----							-V--A-----						
26D5-75202-343-A09	-----							-V--A-----						
26D5-75229-343-A10	-----							-V--A--P-----						
26D5-75203-343-B09	-----							-V--A-----						
26D5-75017-343-F04	-----							-V--A-----						
26D5-75214-343-F06	-----							-V--A--P-----						
25D5-75592-348-A04	-----							-V--VTA-----						
26D5-75768-348-A10	-----							-V--TI-----						
26D5-75576-348-B03	-----							-V--VTA-----						
26D5-75746-348-C07	-----							-V--AA-----						
26D5-75747-348-D07	-----							-V--AA-----						
26D5-75602-348-F04	-----							-V--KA-----						
26D5-75616-348-F10	-----							-V--AE--LE-I-----						

Фигура 8А (продолжение)

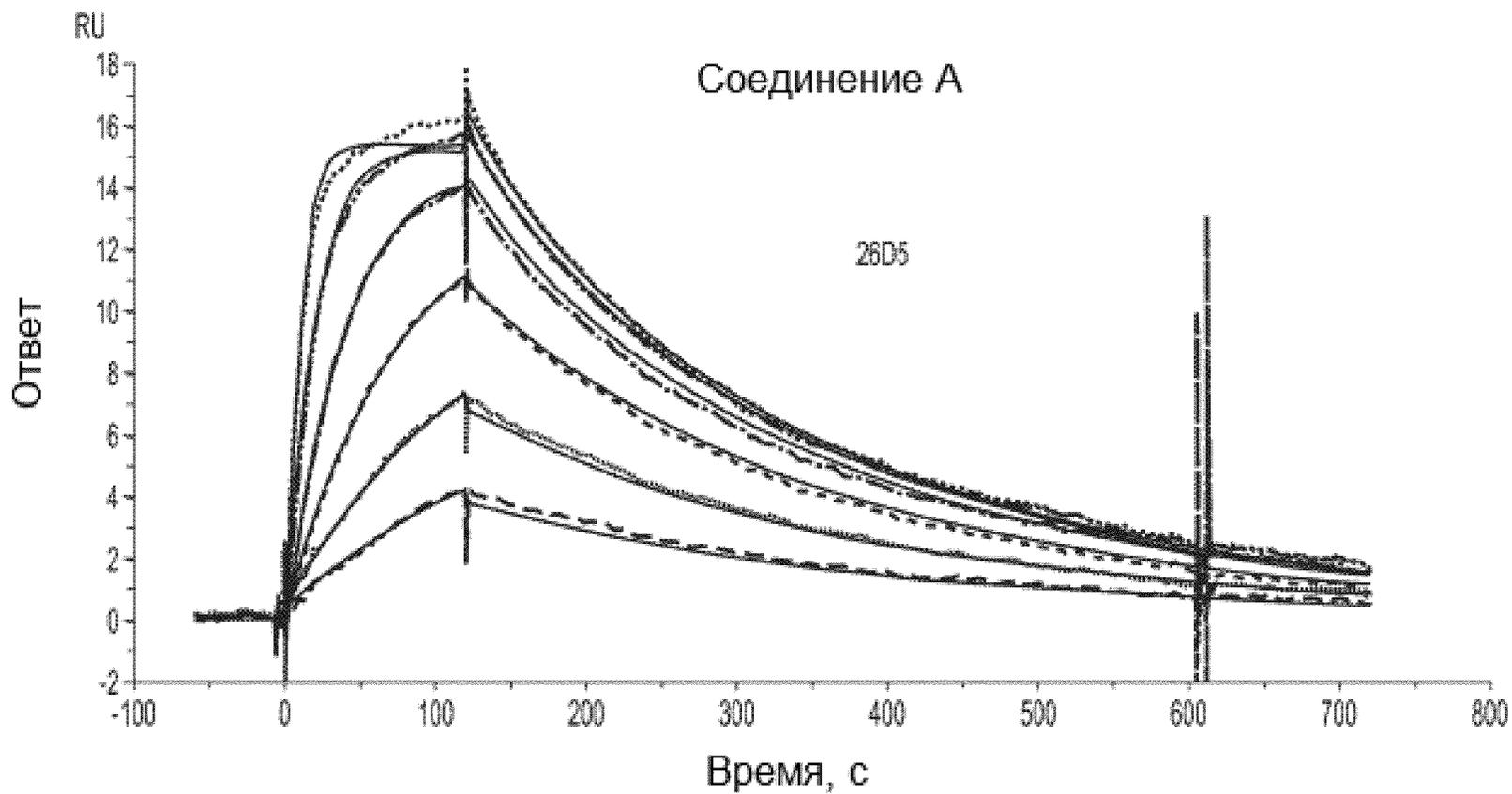


KABAT	-----65-----70-----75-----80-----85-----90-----95-----100-----105-----107
	LCDR3
26D5	RFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYC <u>QQANSFPLT</u> FGGGTKVEIK
26D5-GV-Q	-----
26D5-295-B08	-----
26D5-75202-343-A09	-----E-----
26D5-75229-343-A10	-----Q-----
26D5-75203-343-B09	-----E-----
26D5-75017-343-F04	-----
26D5-75214-343-F06	-----E-----
25D5-75592-348-A04	-----G-E-----
26D5-75768-348-A10	-----G-E-----
26D5-75576-348-B03	-----
26D5-75746-348-C07	-----N-----
26D5-75747-348-D07	-----G-E-----
26D5-75602-348-F04	-----
26D5-75616-348-F10	-----

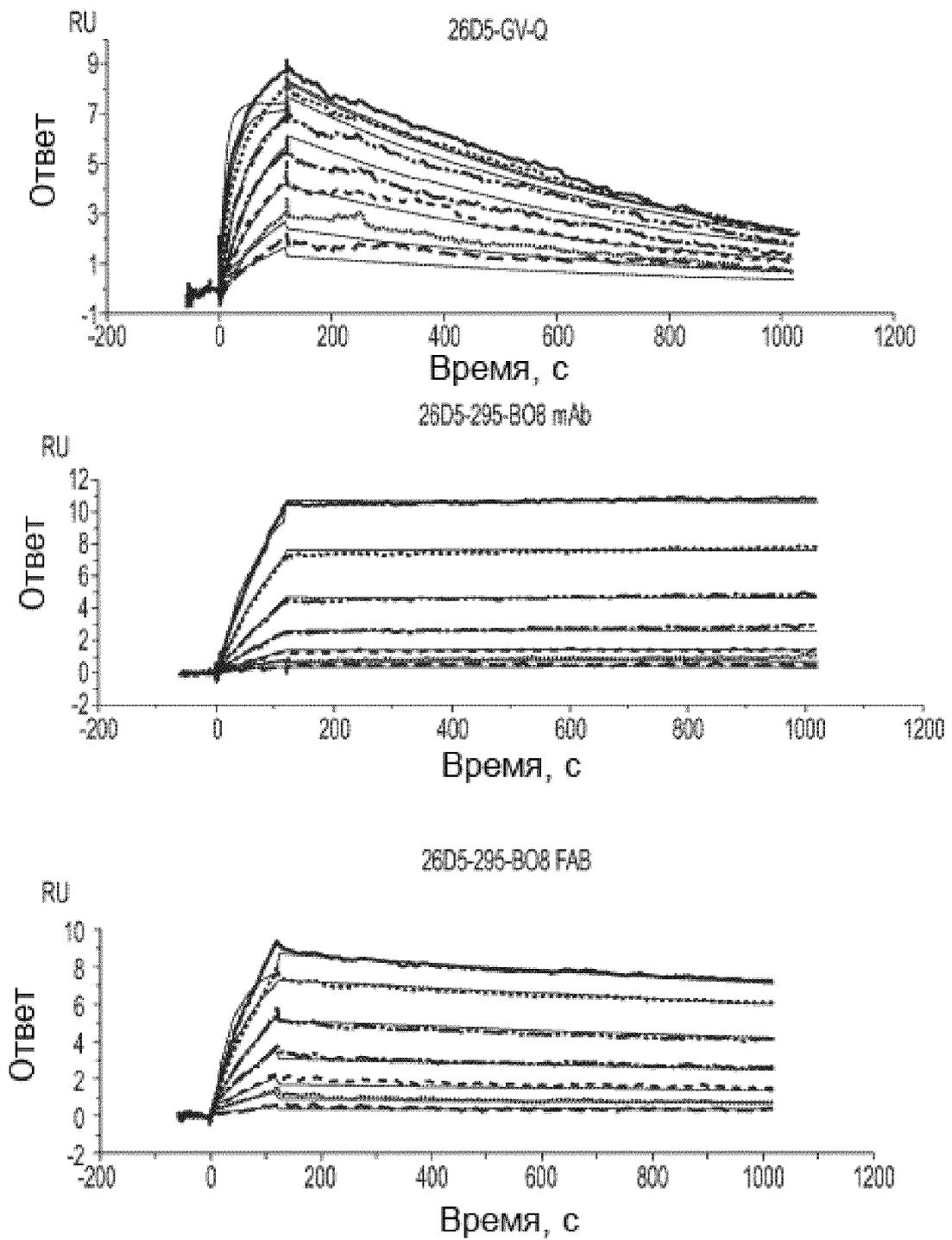
Фигура 8В (продолжение)



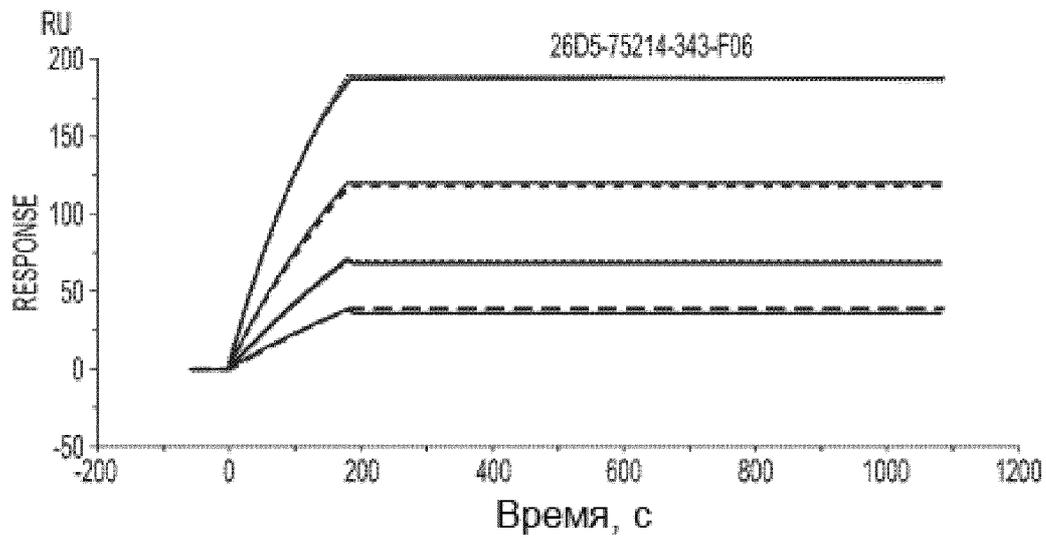
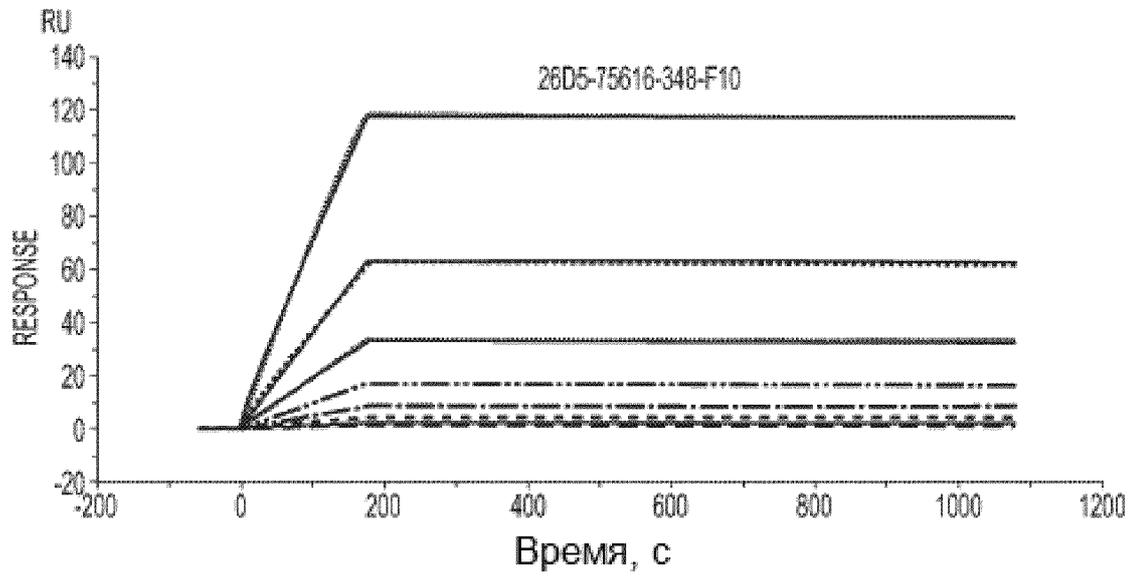
Фигура 9



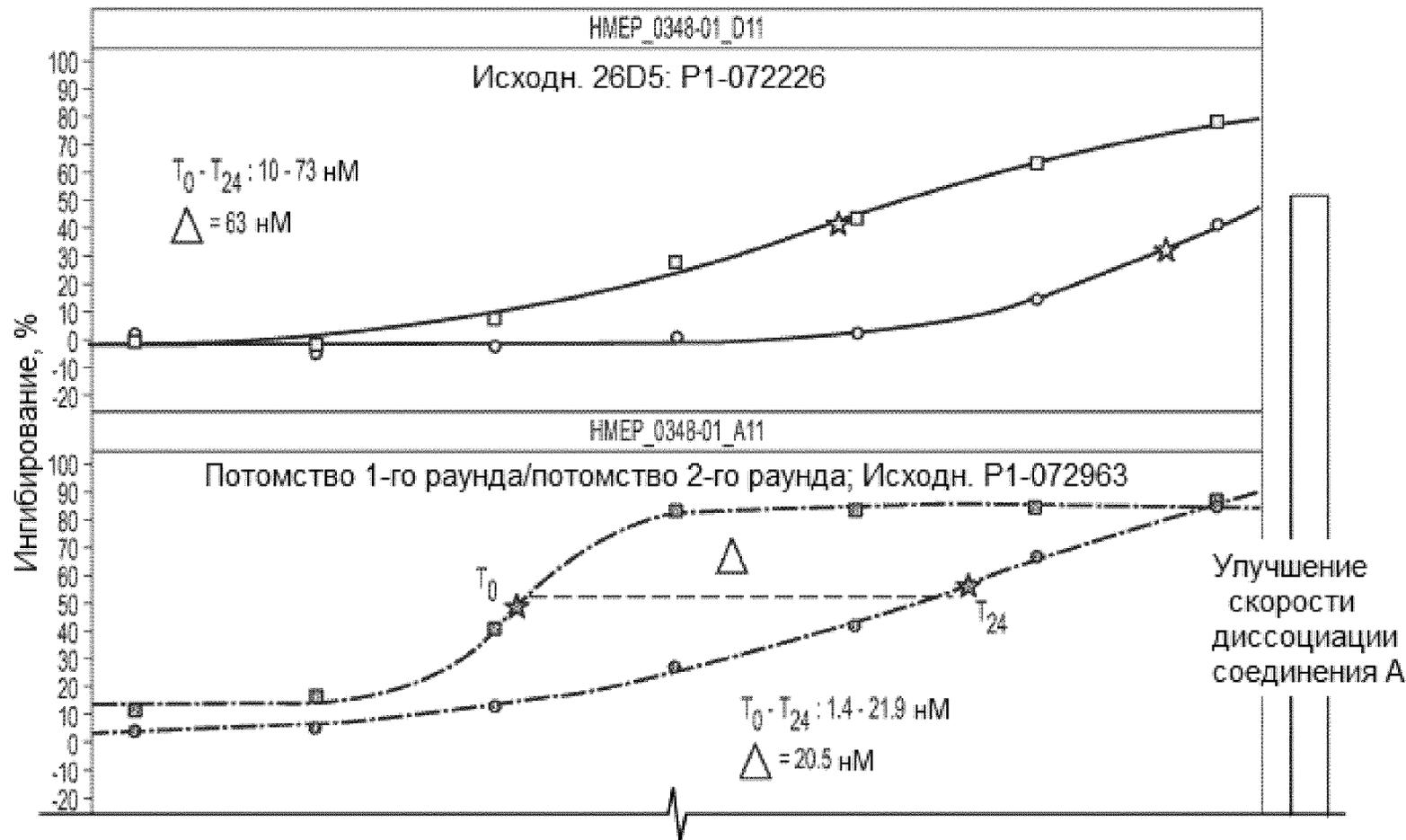
Фигура 10



Фигура 11



Фигура 12

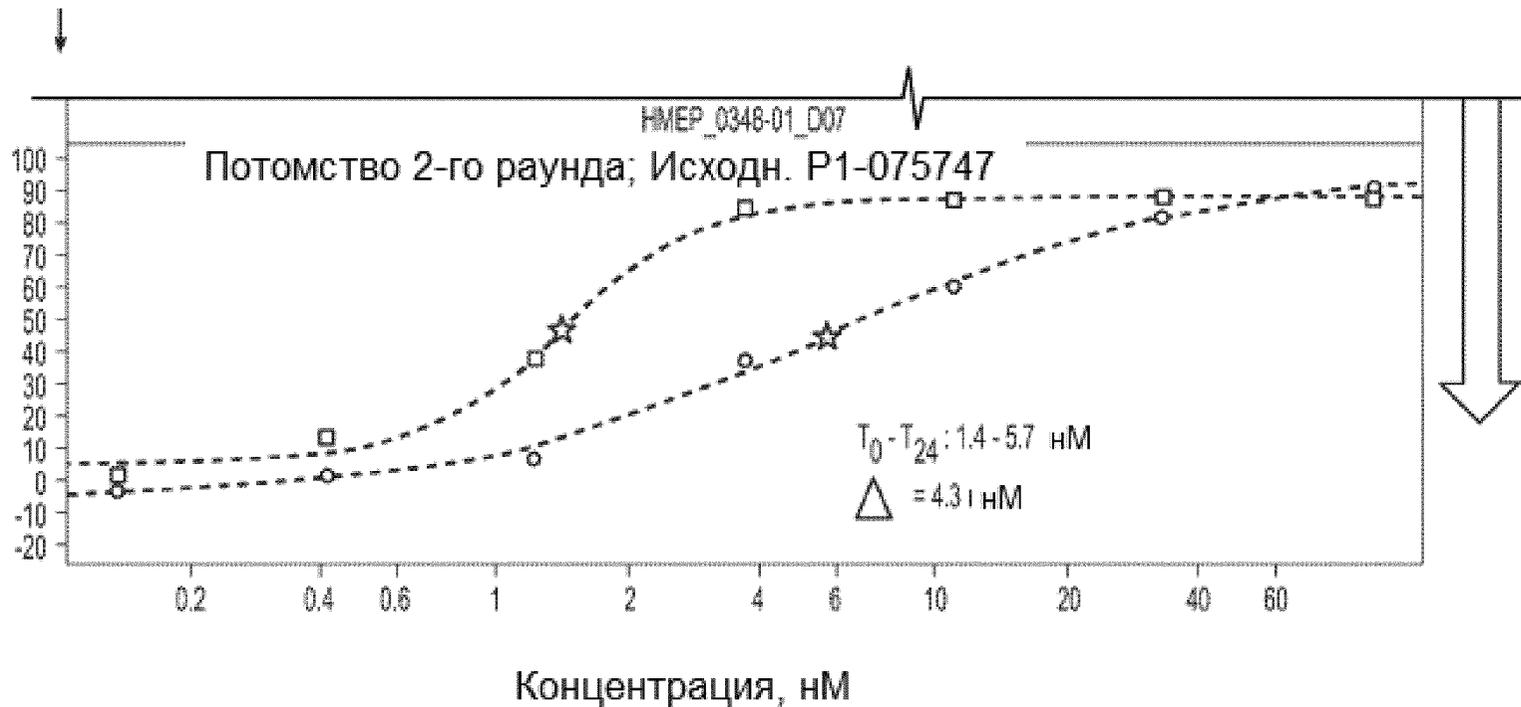


Продолжение Фигуры 13 - далее

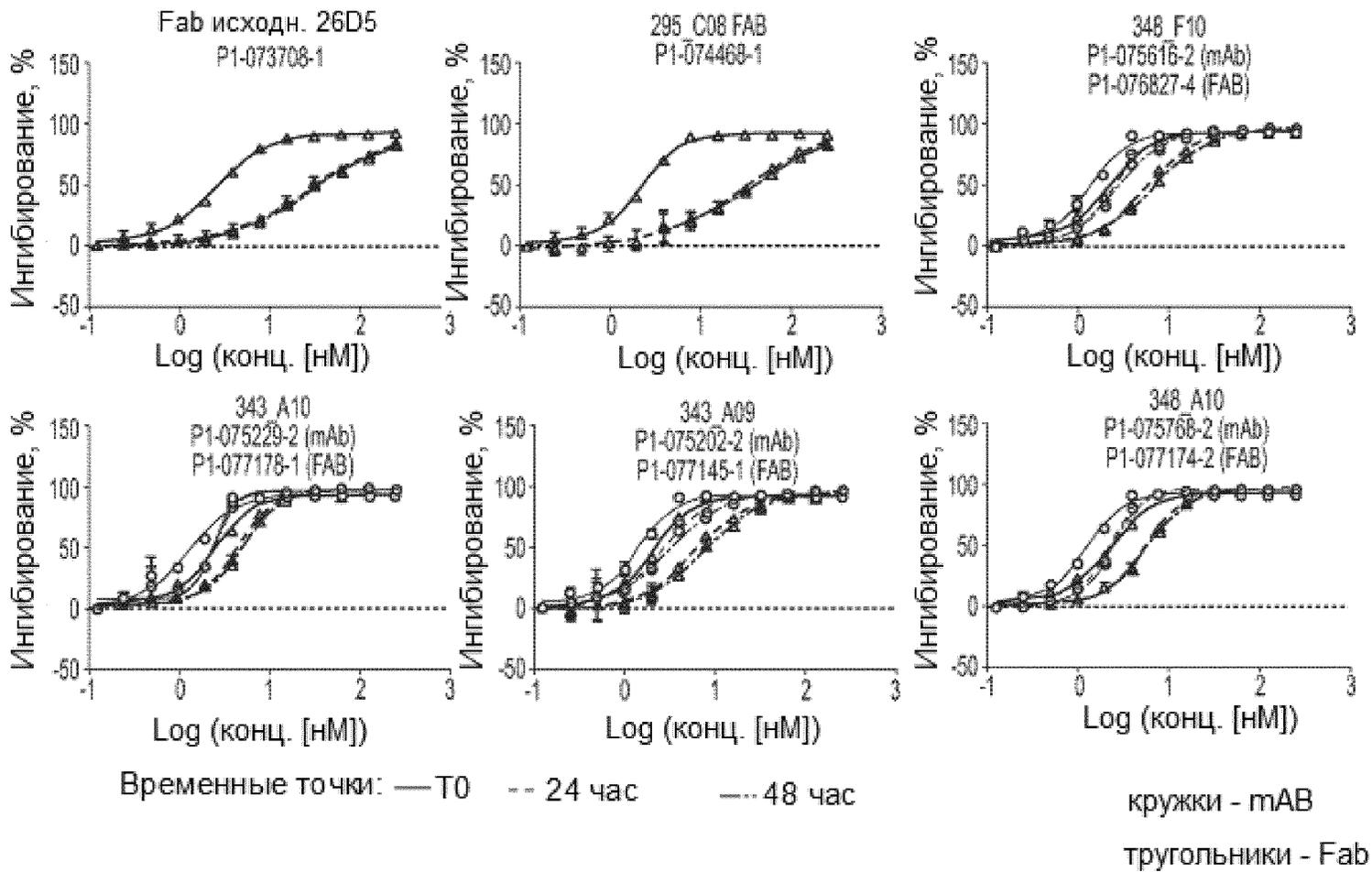


Фигура 13

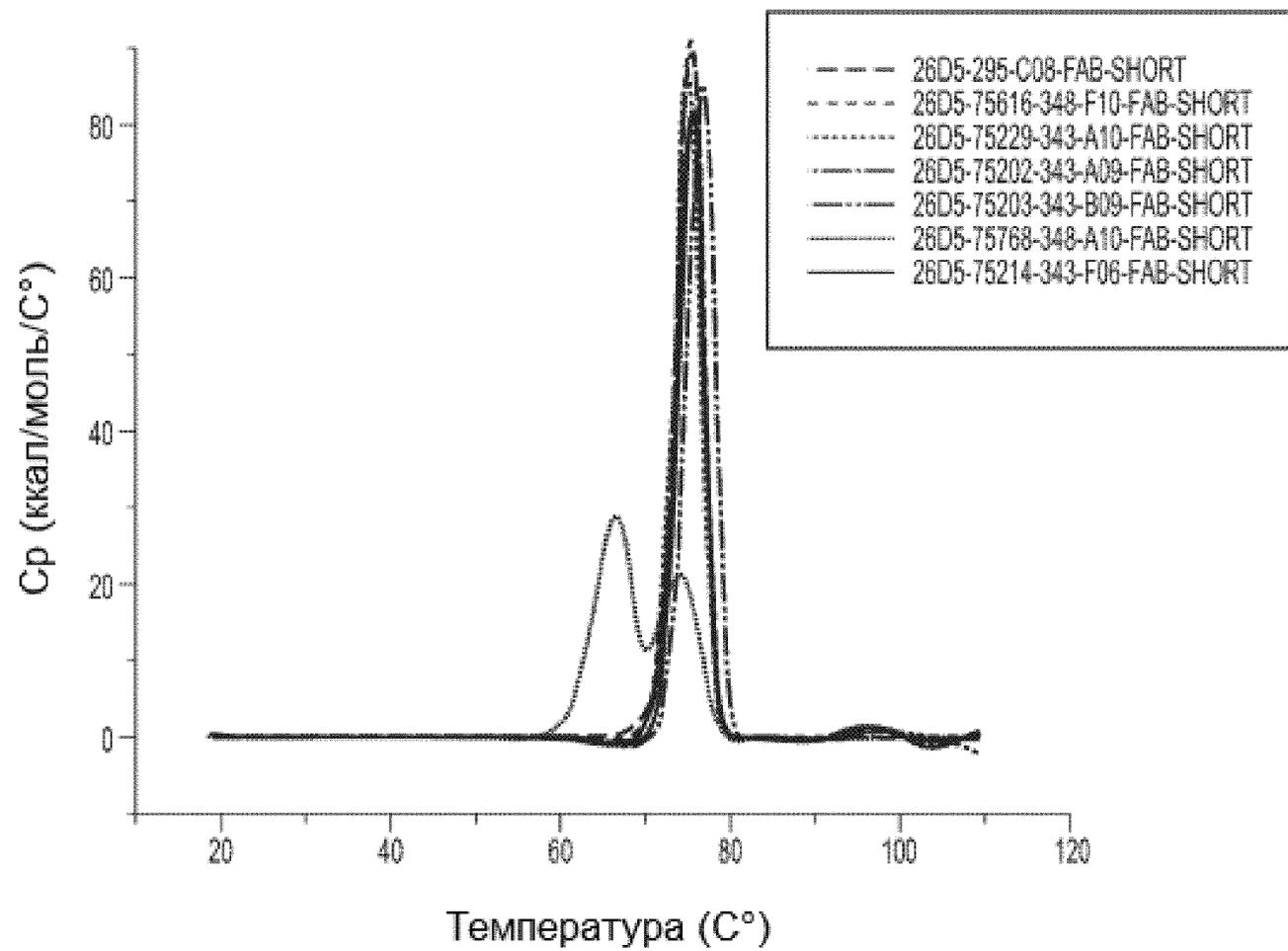
Продолжение Фиг. 13



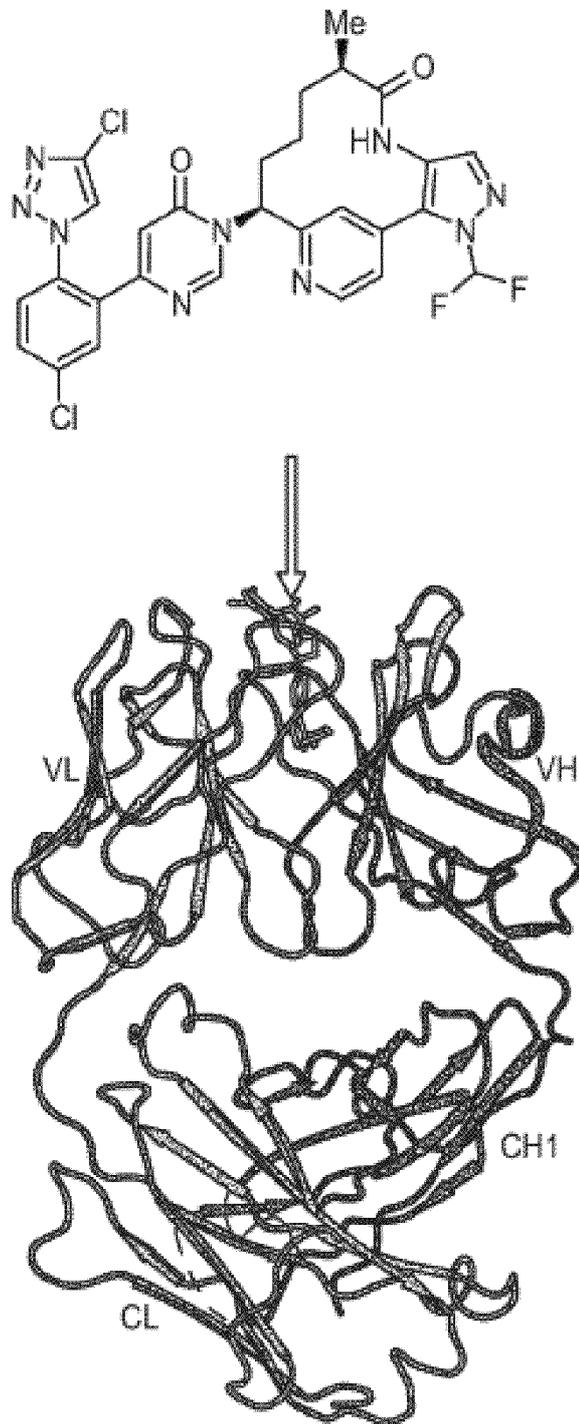
Фигура 13 (продолжение)



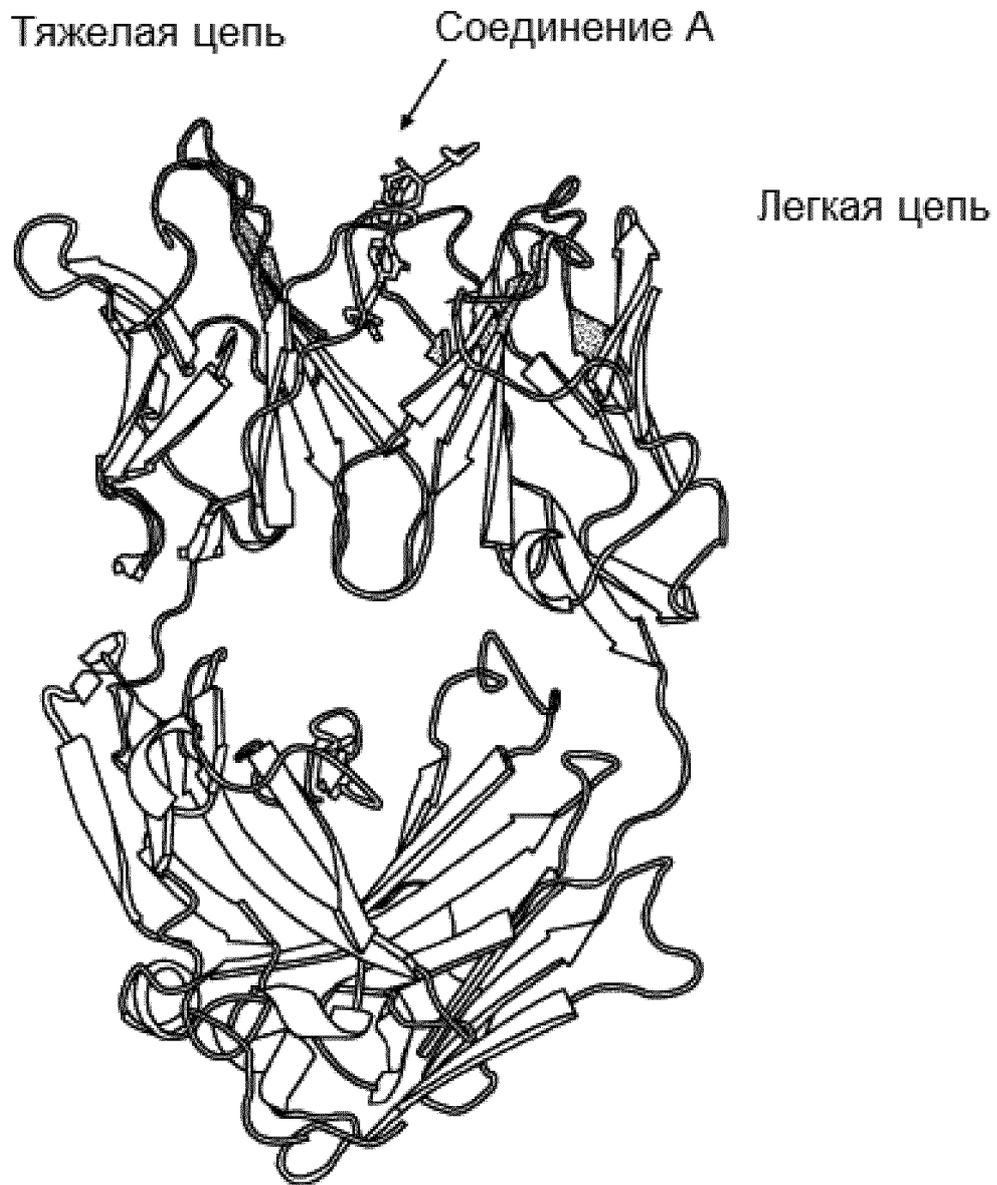
Фигура 14



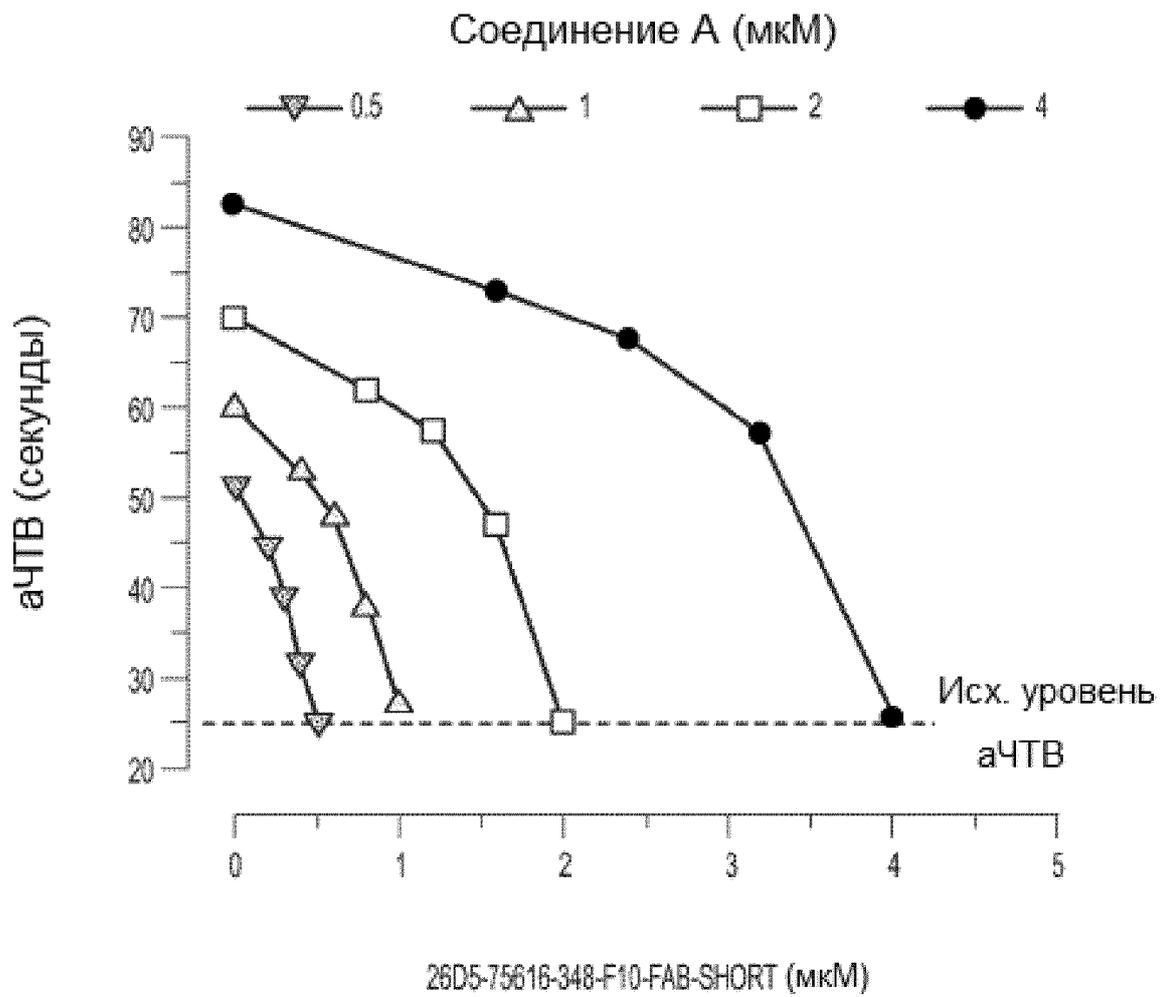
Фигура 15



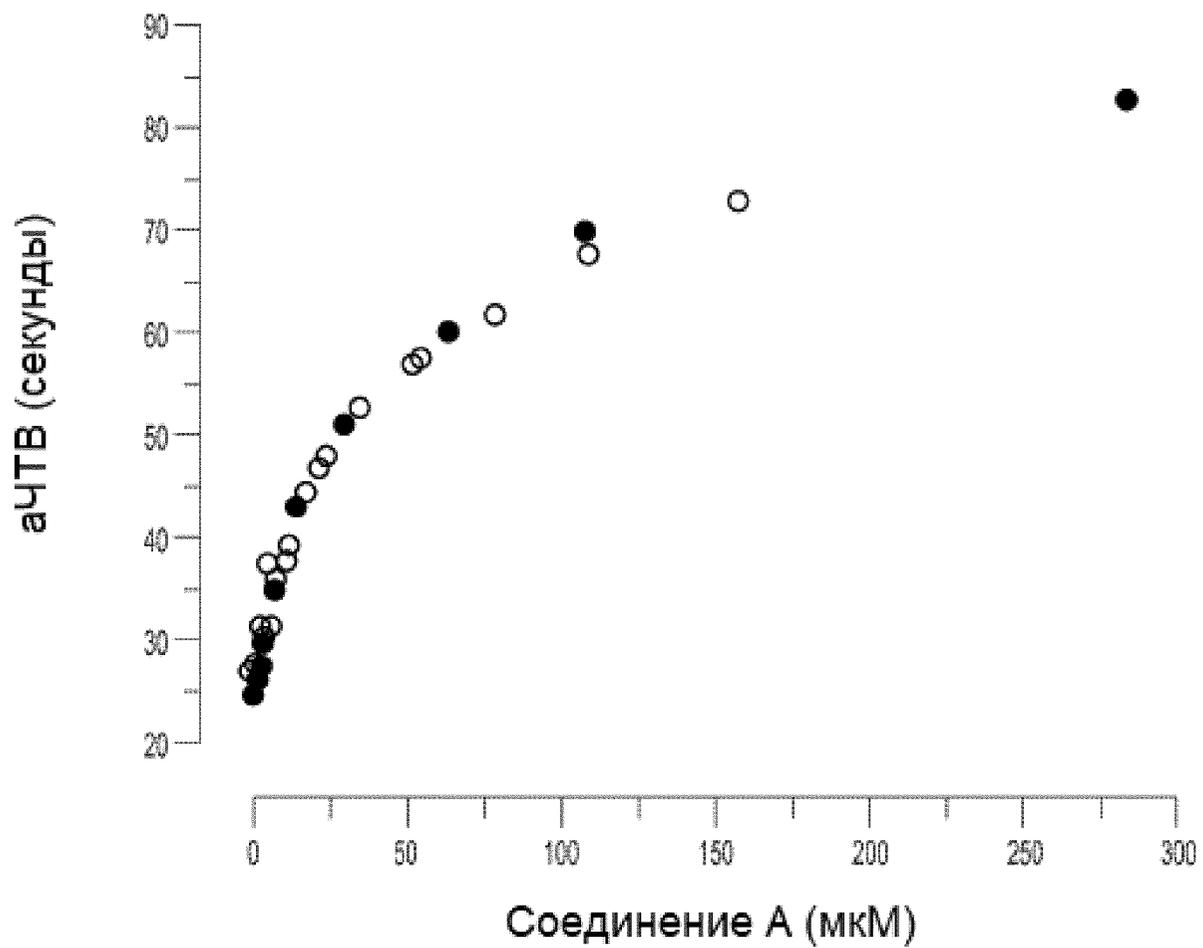
Фигура 16



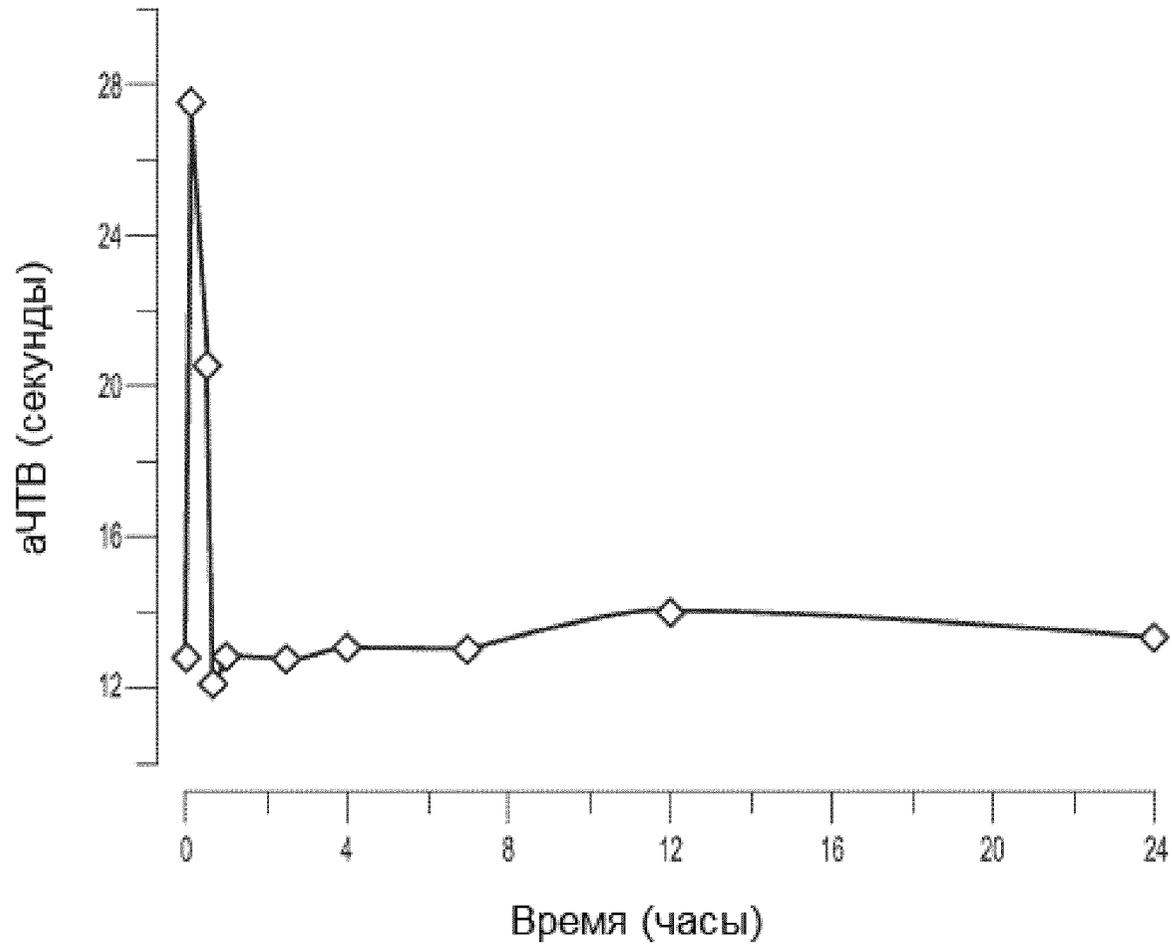
Фигура 17



Фигура 18

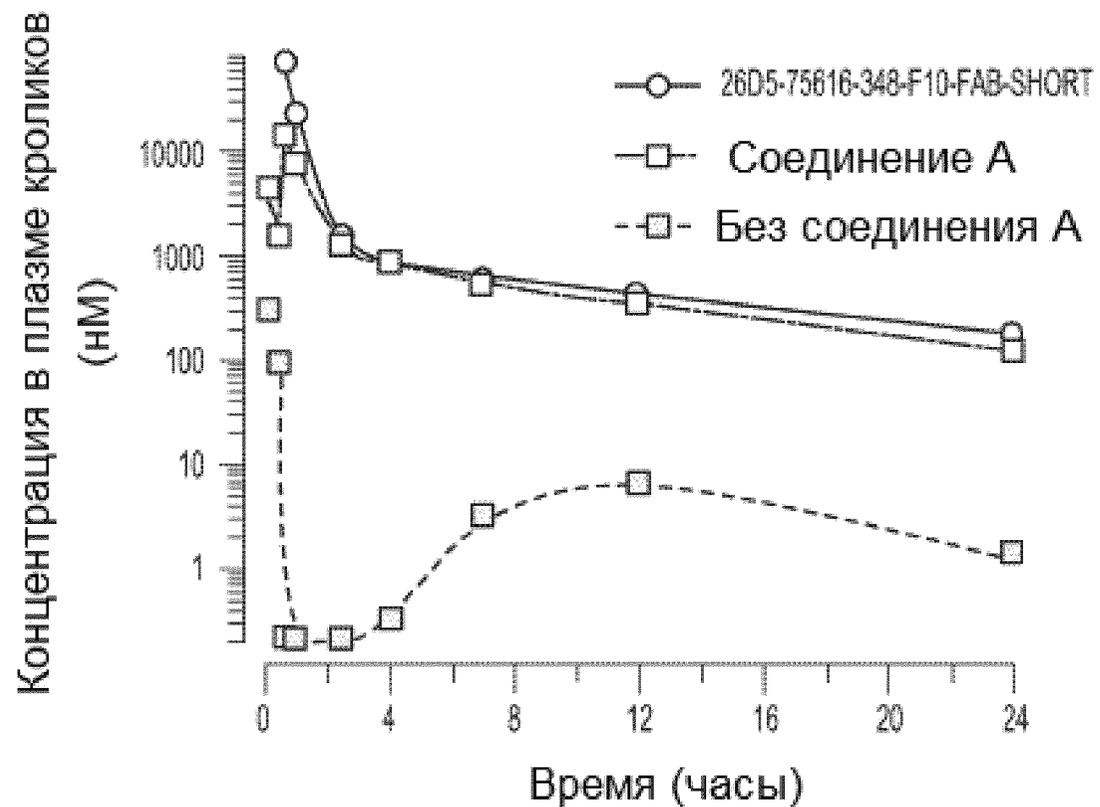


Фигура 19

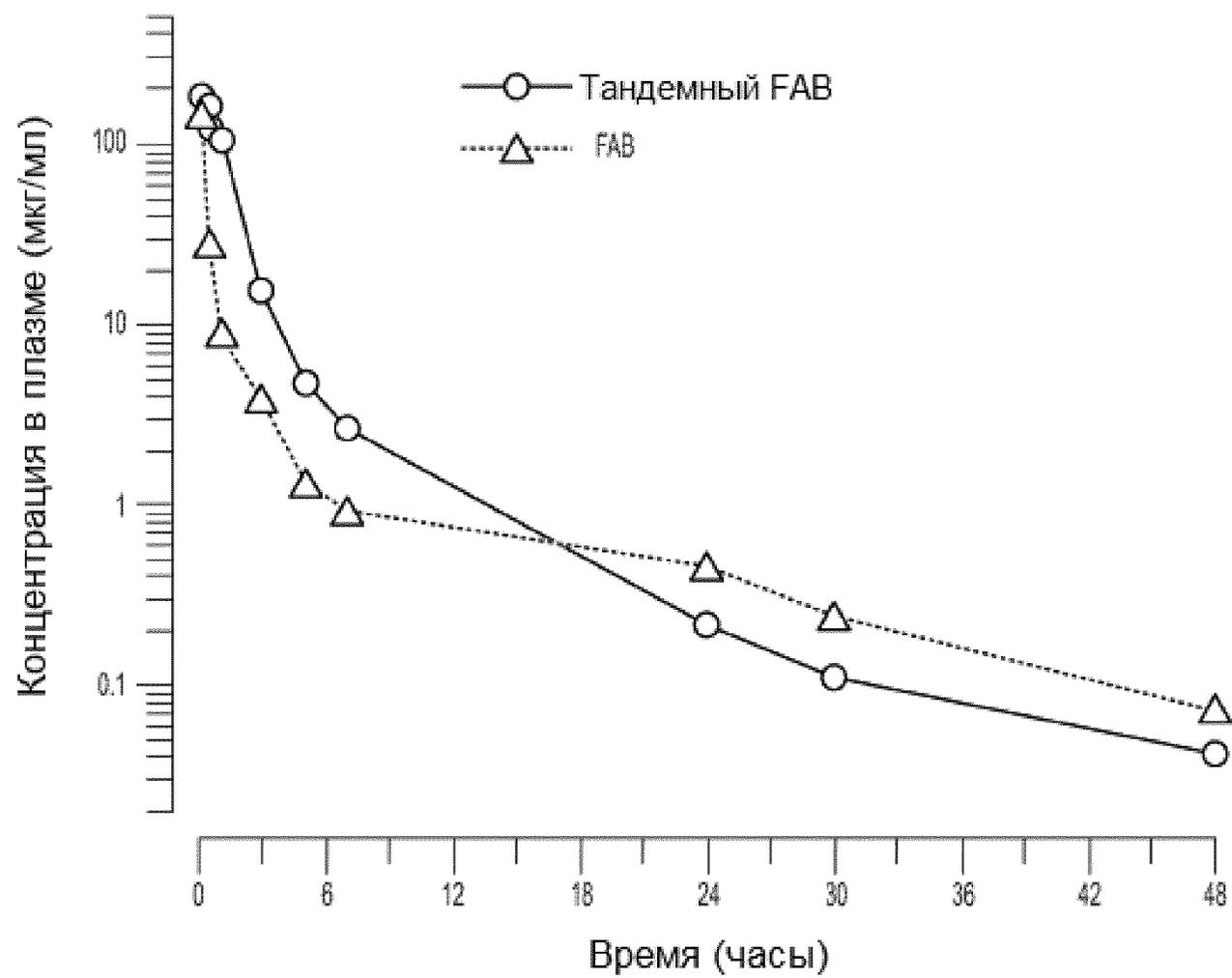


Фигура 20

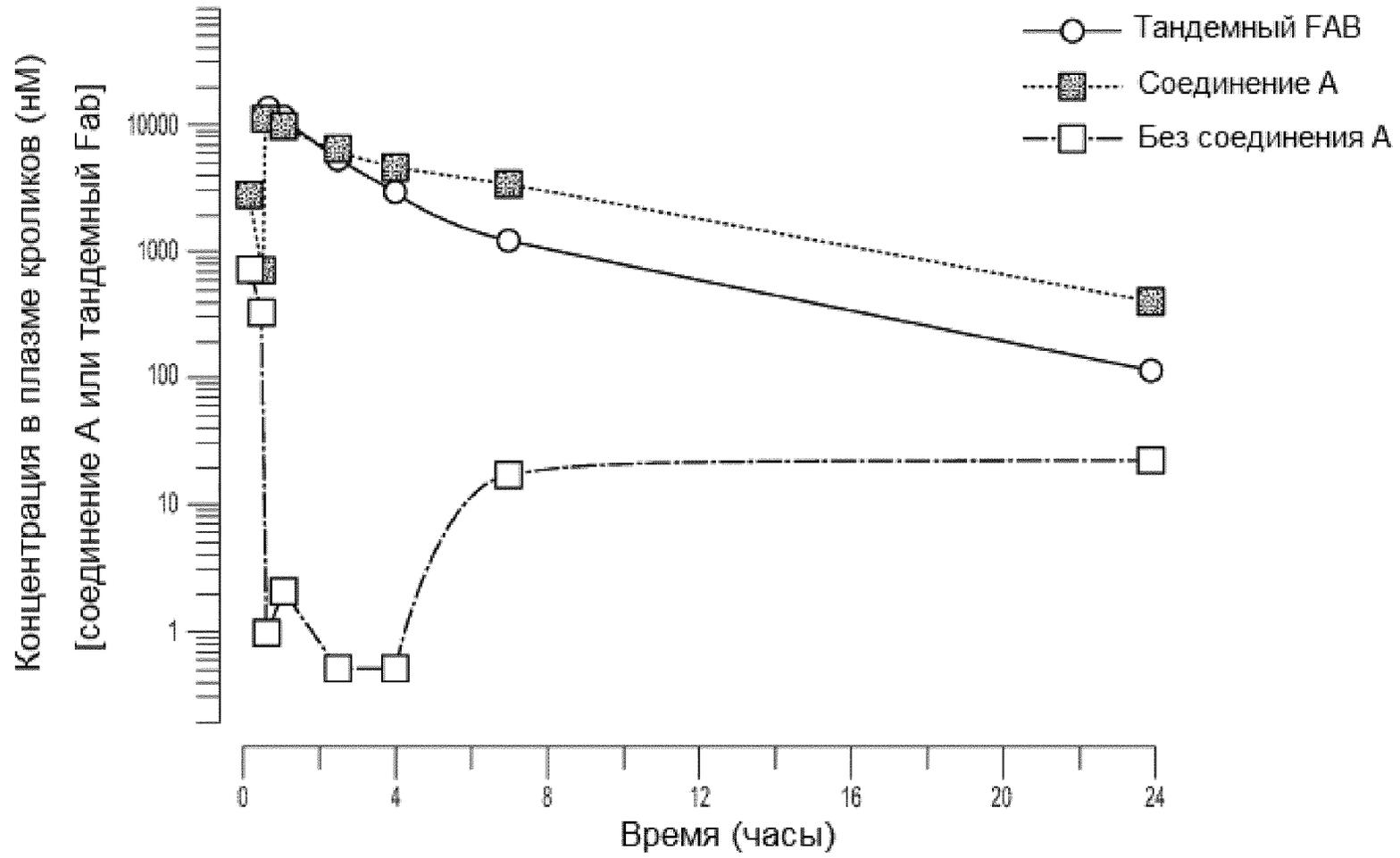
Соединение А  
ИЛИ  
26D5-75616-348-F10-FAB-SHORT



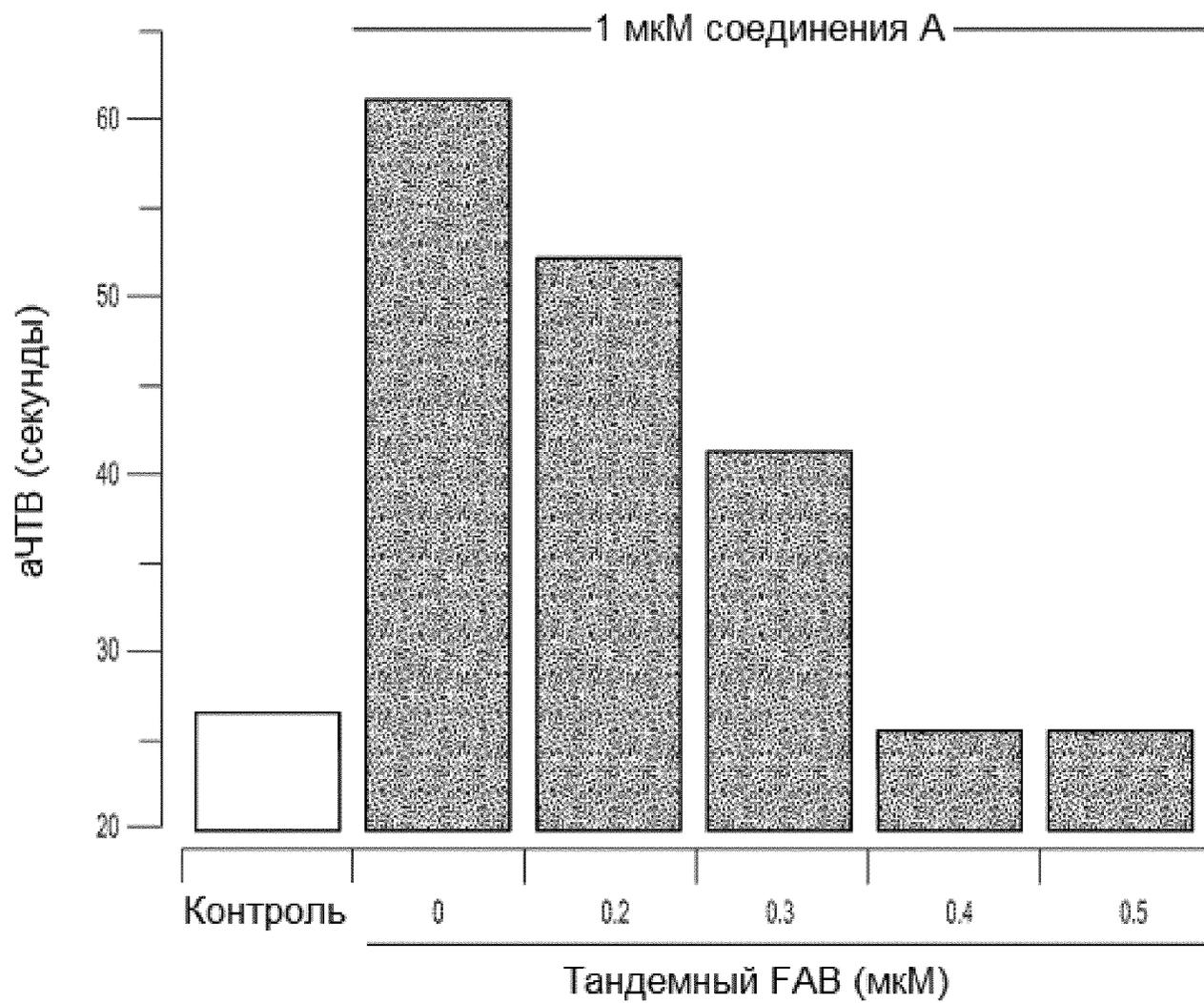
Фигура 21



Фигура 22



Фигура 23



Фигура 24