

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391663** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.09.14

(22) Дата подачи заявки
2021.12.06

(51) Int. Cl. *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ АТФ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО КАССЕТНОГО ТРАНСПОРТЕРА 1, С ПРИМЕНЕНИЕМ АГОНИСТОВ TREM2**

(31) 63/121,404

(32) 2020.12.04

(33) US

(86) PCT/US2021/072749

(87) WO 2022/120390 2022.06.09

(71) Заявитель:

**ВАЙДЖИЛ НЬЮРОСАЙЕНС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Папапетропулос Спиридон, Фишер
Ричард, Бреннан Мэттью (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболеваний или нарушений, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией ABCD1, у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, которое приводит к повышению активности триггерного рецептора 2, экспрессируемого на миелоидных клетках (TREM2). В некоторых вариантах осуществления соединение, которое приводит к повышению активности TREM2, представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой агонист TREM2 на основе малой молекулы или агонист TREM2 на основе антитела.

A1

202391663

202391663

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578401EA/042

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ АТФ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО КАССЕТНОГО ТРАНСПОРТЕРА 1, С ПРИМЕНЕНИЕМ АГОНИСТОВ TREM2

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] В настоящей заявке содержится перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 30 ноября 2021 г., имеет название 403433_006WO_SL.txt и имеет размер 2755371 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам их применения для лечения заболеваний и нарушений, вызванных дисфункцией АТФ-связывающего кассетного транспортера 1 (ABCD1).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Микроглия представлена резидентными макрофагами в головном мозге со многими функциями по обеспечению гомеостаза и ответа на повреждение, включая трофические и фагоцитарные функции. Микроглия в значительной степени зависит от перекисного окисления для поддержания нормальной функции. Ген АТФ-связывающего кассетного транспортера 1 (ABCD1) кодирует ключевой пероксисомальный белок, ответственный за транспорт активированных жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA) в пероксисому для дальнейшего расщепления и бета-окисления для получения энергии. Следовательно, мутации в гене ABCD1 могут приводить к дисфункции и повреждению микроглии вследствие накопления VLCFA, что приводит в результате к неврологическим и связанным с надпочечниками заболеваниям и нарушениям. X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-ALD) представляет собой одно из таких состояний, ассоциированных с мутациями ABCD1, характеризующееся дегенерацией белого вещества головного и спинного мозга с демиелинизацией и надпочечниковой недостаточностью, которое приводит к прогрессирующей когнитивной и двигательной дисфункции и, в конечном итоге, к смерти. На сегодняшний день известные способы лечения заболеваний и нарушений, вызванных дисфункцией ABCD1, отсутствуют, и пациентов обычно лечат посредством контроля симптомов заболевания. Таким образом, в данной области техники сохраняется потребность в способах лечения заболеваний и нарушений, вызванных мутациями потери функции ABCD1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией ABCD1, у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества соединения, которое приводит к повышению активности триггерного рецептора 2, экспрессируемого на миелоидных клетках (TREM2). В некоторых вариантах

осуществления соединения, которое приводит к повышению активности TREM2, представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой агонист TREM2 на основе малой молекулы или агонист TREM2 на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, вызванное и/или ассоциированное с дисфункцией ABCD1, представляет собой α -ALD.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

TREM2, ABCD1 и X-ALD

[0005] TREM2 является членом Ig-суперсемейства рецепторов, которые экспрессируются на клетках миелоидного происхождения, включая макрофаги, дендритные клетки и микроглию (Schmid *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, Vol. 83: 1309-1320, 2002; Colonna, *Nature Reviews Immunology*, Vol. 3: 445-453, 2003; Kiialainen *et al.*, *Neurobiology of Disease*, 2005, 18: 314-322). TREM2 представляет собой рецептор врожденной ветви иммунной системы, который связывает многие эндогенные субстраты и передает сигналы посредством короткого внутриклеточного домена, который образует комплекс с адапторным белком DAP12, цитоплазматический домен которого содержит мотив ITAM (Bouchon *et al.*, *The Journal of Experimental Medicine*, 2001, 194: 1111-1122). После активации TREM2 остатки тирозина в мотиве ITAM в DAP12 фосфорилируются киназами семейства Src, обеспечивая сайты стыковки для белка 70, ассоциированного с ζ -цепью тирозинкиназы (ZAP70), и тирозинкиназы селезенки (Syk) посредством их доменов SH2 (Colonna, *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3:445-453; Ulrich and Holtzman, *ACS Chem. Neurosci.*, 2016, 7:420-427). Киназы ZAP70 и Syk индуцируют активацию нескольких нисходящих сигнальных каскадов, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), протеинкиназу C (PKC), внеклеточную регулируемую киназу (ERK), и повышение уровня внутриклеточного кальция (Colonna, *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3:445-453; Ulrich and Holtzman, *ACS Chem. Neurosci.*, 2016, 7:420-427). Аминокислотная последовательность TREM2 человека дикого типа представлена под SEQ ID NO: 1.

[0006] TREM2 участвует в нескольких процессах миелоидных клеток, включая фагоцитоз, пролиферацию, выживание и регуляцию продуцирования воспалительных цитокинов (Ulrich and Holtzman, *ACS Chem. Neurosci.*, 2016, 7: 420-427). Одной из ключевых функций TREM2 является регуляция количества миелоидных клеток. Подавление экспрессии TREM2 в первичной микроглии с применением блокаторов трансляции приводит к сниженному количеству клеток (Zheng, *et al.*, *Neurobiol. Aging*, 2016; 42: 132-141). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в различных контекстах TREM2 является важным для выживания, пролиферации и хемотаксиса миелоидных клеток, все из которых могут приводить к ассоциированному с заболеванием повышению количества миелоидных клеток, включая микроглию (Jay, *et al.*, *Mol Neurodegener.* 2017;12(1):56).

[0007] Хорошо охарактеризованная функция TREM2 заключается в усилении фагоцитоза. TREM2 экспрессируется в подгруппе миелоидных клеток в ЦНС, которые

характеризуются высокой фагоцитарной способностью (Bisht et al., *Glia*. 2016; 64: 826-839). В многочисленных исследованиях *in vitro* потеря TREM2 приводит к снижению фагоцитоза различных субстратов, включая апоптотические нейроны или линии нейрональных клеток (Takahashi et al., *Exp Med*. 2005; 201(4):647-657.; Hsieh et al., *J Neurochem*. 2009; 109(4): 1144-1156). И наоборот, активация или сверхэкспрессия TREM2 приводила к повышению поглощения данных субстратов (Takahashi et al., *J Exp Med*. 2005; 201(4):647-657; Takahashi et al., *PLoS Med*. 2007; 4(4):e124; Jiang et al., *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(13): 2949-2962.). TREM2 является важным для выведения остатков миелина в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE) (Takahashi et al., *PLoS Med*. 2007; 4(4):e124) и периинфарктной ткани у мышей после окклюзии средней коронарной артерии (МКАО) (Kawabori et al., *J Neurosci*. 2015; 35(8): 3384-3396).

[0008] TREM2 был классически описан как противовоспалительный, и несколько исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают противовоспалительную роль TREM2 в определенных контекстах (Yin et al., *Traffic*. 2016; 17(12): 1286-1296). Нокдаун TREM2 в клеточных линиях приводит к повышению уровней провоспалительных медиаторов, таких как iNOS, TNF α , IL1 β и IL6 (Yin et al., *Traffic*. 2016; 17(12): 1286-1296) в ответ на апоптотические остатки мембраны нейронов (Takahashi et al., *J Exp Med*. 2005; 201(4):647-657.), лигандов TLR (Turnbull et al., *J Immunol*. 2006; 177(6):3520-3524.), включая LPS (Gawish et al., *FASEB J*. 2015 Apr; 29(4):1247-1257.; Gao et al., *Mol Med Rep*. 2013 Mar; 7(3):921-926.; Takahashi et al., *PLoS Med*. 2007; 4(4):e124.) и A β 42 (Jiang et al., *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(13): 2949-2962.). Более того, сверхэкспрессия TREM2 в клеточных линиях или мышинных моделях AD, опосредованной амилоидом (Jiang et al., *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(13): 2949-2962) и тау-белком (Jiang et al., *Neuropharmacology*. 2016; 105:196-206), приводила к снижению уровня этих провоспалительных транскриптов. В совокупности эти исследования предполагают, что в некоторых контекстах TREM2 может приводить к ослаблению воспалительных ответов.

[0009] TREM2 был связан с несколькими серьезными заболеваниями. Например, мутации как в TREM2, так и в DAP12 были связаны с аутосомно-рецессивным нарушением, представленным болезнью Насу-Хакола, которое характеризуется костными кистами, истощением мышечной ткани и фенотипами демиелинизации (Guerreiro et al., *New England Journal of Medicine*, 2013, 368: 117-127). Варианты гена *TREM2* связаны с повышенным риском развития болезни Альцгеймера (AD) и других форм деменции, включая лобно-височную деменцию и боковой амиотрофический склероз (Jonsson et al., *New England Journal of Medicine*, 2013, 368:107-116; Guerreiro et al., *JAMA Neurology*, 2013, 70:78-84; Jay et al., *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212: 287-295; Cady et al., *JAMA Neurol*. 2014 Apr; 71(4):449-53). Сообщалось о нарушении микроглиоза в животных моделях прионной болезни, рассеянного склероза и инсульта, что позволяет предположить, что TREM2 может играть важную роль в поддержании микроглиоза в ответ на патологию или повреждение центральной нервной системы (Ulrich and Holtzman, *ACS Chem. Neurosci.*, 2016, 7: 420-427).

[0010] Ген ABCD1 обеспечивает инструкции для образования

аденолейкодистрофического протеина (ALDP). ABCD1 (ALDP) локализуется в Xq28. ABCD1 является членом суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC). Суперсемейство включает мембранные белки, которые способствуют транслокации широкого спектра субстратов через вне- и внутриклеточные мембраны, включая продукты метаболизма, липиды и стеролы, а также лекарственные средства. ALDP находится в мембранах клеточных структур, называемых пероксисомами. Пероксисомы представляют собой небольшие пузырьки внутри клеток, которые обрабатывают многие типы молекул. ALDP переносит группу жиров, называемых жирными кислотами с очень длинной цепью (VLCFA), в пероксисомы, где происходит их расщепление. Поскольку ABCD1 в высокой степени экспрессируется в микроглии, возможно, дисфункция микроглии и их тесное взаимодействие с другими типами клеток играют активную роль в нейродегенеративных процессах (Gong *et al.*, *Annals of Neurology*. 2017; 82(5):813-827.). Было показано, что значительная потеря и повреждение микроглии являются ранним признаком у пациентов с церебральной формой X-сцепленной ALD (сALD), несущих мутации ABCD1 (Bergner *et al.*, *Glia*. 2019; 67: 1196-1209). Также было показано, что недостаточность ABCD1 приводит к нарушению пластичности клеток миелоидного происхождения, что отражается в неполном развитии противовоспалительных ответов, что, возможно, способствует разрушительной быстро прогрессирующей демиелинизации при церебральной аденолейкодистрофии (Weinhor *et al.*, *BRAIN* 2018: 141; 2329-2342). В недавнем отчете относительно 83 молодых мужчин с сALD также было показано, что пациенты, несущие аллель *APOE4*, известный лиганд TREM2, характеризуются повышенным бременем вовлечения церебральных заболеваний, что определяется по шкале Loes, шкале интенсивности окрашивания гадолинием (GIS) и шкале для оценки неврологической функции (NFS) (Orchard *et al.*, *Nature Scientific Reports* 2019 9:7858). Эти результаты подчеркивают, что микроглия/моноциты/макрофаги представляют собой важные терапевтические мишени для предупреждения или остановки разрушения миелина у пациентов с X-сцепленной аденолейкодистрофией.

[0011] Настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что введение агониста TREM2 может предотвратить потерю микроглии в клетках, характеризующихся мутациями в гене ABCD1. Ранее было показано, что антитело 4D9, являющееся агонистом TREM2, приводит к повышению АТФ-люминесценции (показатель числа и активности клеток) дозозависимым образом, когда уровни М-CSF в среде снижаются до 5 нг/мл (Schlepckow *et al.*, *EMBO Mol. Med.*, 2020), и что агонист TREM2 AL002с приводит к повышению АТФ-люминесценции, когда М-CSF полностью удаляется из среды (Wang *et al.*, *J. Exp. Med.*; 2020, 217(9): e20200785). Этот результат предполагает, что агонизм TREM2 может компенсировать недостаточность функции ABCD1, что приводит к устойчивой активации, пролиферации, хемотаксису микроглии, поддержанию противовоспалительной среды и снижению астроцитоза, вызванному снижением ABCD1 и накоплением VLCFA. Настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что активация TREM2 может восстанавливать микроглию, содержащую мутацию

ABCD1 и подверженную повышенному уровню VLCFA, и что этот эффект может также наблюдаться у пациентов, страдающих от потери функциональной микроглии вследствие мутации ABCD1. Это открытие ранее не обсуждалось и не предлагалось в доступном уровне техники.

[0012] К настоящему времени ни одно предыдущее исследование не продемонстрировало, что агонизм TREM2 может приводить к предотвращению потери микроглии в клетках, где присутствуют мутации в ABCD1 и повышение уровня VLCFA. Ни одно из предыдущих исследований не продемонстрировало того и не свидетельствовало о том, что реверсию потери микроглии вследствие мутации ABCD1 посредством агонизма TREM2 можно использовать для лечения заболевания или нарушения, вызванного мутацией ABCD1 и/или ассоциированного с ней.

[0013] X-сцепленная адренолейкодистрофия (x-ALD) представляет собой сцепленное с X-хромосомой заболевание центральной нервной системы, вызванное мутацией ABCD1, которая проявляется в виде варьирующихся изменений поведенческих, когнитивных, двигательных и сенсорных функций у пациентов, страдающих этим заболеванием. У пораженных мужчин наблюдаются три основных фенотипа: (1) Детская церебральная форма чаще всего проявляется в возрасте от четырех до восьми лет. Сначала она напоминает синдром дефицита внимания или гиперактивность; при этом прогрессирующее нарушение когнитивной, поведенческой, зрительной, слуховой и двигательной функций следуют за начальными симптомами и часто приводят к полной инвалидности в течение периода от шести месяцев до двух лет и смерти в течение 5 лет. (2) Адреномиелоневропатия (AMN) чаще всего проявляется между вторым и четвертым десятилетиями в виде прогрессирующей скованности и слабости нижних конечностей, нарушений функционирования сфинктера, сексуальной дисфункции и часто нарушения функции коры надпочечников; при этом все симптомы прогрессируют в течение десятилетий. (3) «Только болезнь Аддисона» проявляется первичной недостаточностью коры надпочечников в возрасте от двух лет до зрелого возраста и чаще всего к возрасту 7,5 лет без признаков неврологической аномалии. Церебральная детская форма x-ALD, также известная как церебральная ALD (cALD), характеризуется очаговыми аномалиями белого вещества головного мозга, видимыми при магнитно-резонансной томографии. Тем не менее, клинические симптомы и изменения на снимках МРТ не являются специфичными для cALD и характерны для других неврологических состояний, включая лейкоэнцефалопатию у взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP), болезнь Насу-Хакола (NHD) и другие лейкодистрофии, что делает диагностику и лечение cALD очень сложным.

[0014] Исследования продемонстрировали, что x-ALD представляет собой генетическое нарушение, при котором пациенты мужского пола несут мутацию потери функции в гене пероксисомального переносчика ABCD1, что приводит к повышению уровня VLCFA и активации воспалительных процессов, ведущих к демиелинизации и аксональной дегенерации. В одном аспекте настоящее изобретение относится к

неожиданному обнаружению того, что активация сигнального пути TREM2 может приводить к предотвращению потери микроглии у пациентов, несущих мутации ABCD1, предупреждая апоптоз клеток микроглии, за счет чего происходит лечение состояний, связанных с ABCD1, таких как без ограничения x-ALD.

[0015] Настоящее изобретение также относится к неожиданному обнаружению того, что белки легких цепей нейрофиламентов и тяжелых цепей нейрофиламентов могут выступать в качестве терапевтического биомаркера для определения эффективности лечения у пациентов, страдающих заболеванием или нарушением, вызванным и/или ассоциированным с дисфункцией ABCD1, как например x-ALD. Уровень легких цепей нейрофиламентов (NfL) значительно повышен в плазме крови, сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов с x-ALD (van Ballegoij, *et al.*, *Ann Clin Transl Neurol*, 7: 2127-2136.). cALD характеризуется тяжелым и быстрым разрушением миелина с последующей нейродегенерацией. У мышей, подвергшихся воздействию купризона, которые представляют собой модель острой демиелинизации, наблюдается повышение уровня NfL в плазме крови (Taylor Meadows et al, European Charcot Foundation 25th Annual Meeting; November 30-December 2, 2017; Baveno, Italy). Кроме того, мыши с нокаутом TREM2, подвергшиеся воздействию купризона, демонстрируют повышенную нейротоксичность и дополнительное повышение уровня NfL в плазме крови и спинномозговой жидкости (Nugent et al, *Neuron*; 2020, 105(5): 837-854; O'Loughlin et al, Poster #694 ADPD Symposium, Lisbon Portugal, April 2019.). У пациентов с cALD имеется количественно меньше микроглии, чем у здоровых индивидуумов, во многих областях головного мозга (Bergner *et al.*, *Glia*. 2019;67(6):1196-1209). Настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что нейрофиламент разрушается в нейронах животных, страдающих заболеванием или нарушением, вызванным и/или ассоциированным с дисфункцией ABCD1, как например x-ALD, что приводит в результате к повышению количества продуктов распада нейрофиламентов в плазме крови, сыворотке крови и спинномозговой жидкости (CSF), и что эффективность лечения заболевания или нарушения с помощью агониста TREM2 может быть определена путем измерения уровней нейрофиламентов в центральной нервной системе, а также уровней их продуктов расщепления в центральной нервной системе (ЦНС), плазме крови и сыворотке крови, а именно белков легких цепей нейрофиламентов и тяжелых цепей нейрофиламентов. В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы выбора пациентов с x-ALD, которые характеризуются вероятностью того, что у них будет иметь место прогрессирование наблюдаемых у них нейродегенеративных или других фенотипов заболевания, основанные на уровнях легких цепей нейрофиламентов или тяжелых цепей нейрофиламентов, за счет чего осуществляется информирование относительно временных рамок лечения с помощью агониста TREM2.

Определения

[0016] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в

данной области техники. Соответственно, предусматривается, что следующие термины имеют следующие значения.

[0017] «Агонист» или «активирующее» средство, как например соединение или антитело, представляет собой средство, которое индуцирует (например, повышает) одну или более форм активности или функций мишени (например, TREM2) средства после того, как средство связывает мишень.

[0018] «Антагонист» или «блокирующее» средство, как например соединение или антитело, представляет собой средство, которое обеспечивает уменьшение или устранение (например, снижение) связывания мишени с одним или более лигандами после того, как средство связывает мишень, и/или которое обеспечивает уменьшение или устранение (например, снижение) одной или более форм активности или функций мишени после того, как средство связывает мишень. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое средство или блокирующее средство по сути или полностью подавляет связывание мишени с одним или более ее лигандами и/или одну или более форм активности или функций мишени.

[0019] «Антитело» используется в наиболее широком смысле и относится к иммуноглобулину или его фрагменту, а также охватывает любой такой полипептид, содержащий антигенсвязывающий фрагмент или область антитела. Известные гены иммуноглобулинов включают гены константных областей каппа-, лямбда-, альфа-, гамма-, дельта-, эpsilon- и мю-цепей, а также множество генов переменных областей иммуноглобулинов. Легкие цепи обычно классифицируют как каппа или лямбда. Тяжелые цепи классифицируют как гамма, мю, альфа, дельта или эpsilon, которые, в свою очередь, определяют классы иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, IgD и IgE соответственно. Классы иммуноглобулинов также можно классифицировать с разделением на подклассы, включая подклассы IgG, представляющие собой IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄; и подклассы IgA, представляющие собой IgA₁ и IgA₂. Термин включает без ограничения поликлональные, моноклональные, моноспецифические, полиспецифические (например, биспецифические антитела), природные, гуманизированные, человеческие, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутированные, привитые антитела, фрагменты антител (например, часть полноразмерного антитела, как правило, его антигенсвязывающую или переменную область, например, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv), а также антитела, полученные *in vitro*, при условии, что они демонстрируют требуемую биологическую активность. Термин также включает одноцепочечные антитела, например, антитела на основе одноцепочечного Fv (sFv или scFv), в которых переменная тяжелая и переменная легкая цепи соединены вместе (непосредственно или посредством пептидного линкера) с образованием непрерывного полипептида.

[0020] Термин «выделенный» относится к изменению естественного состояния, то есть изменению относительно своей исходной среды и/или удалению из нее. Например, полинуклеотид или полипептид (например, антитело) является выделенным, когда он отделен от материала, с которым он естественным образом ассоциирован в естественной

окружающей среде. Таким образом, «выделенное антитело» представляет собой антитело, которое было отделено от и/или извлечено из компонента его естественной окружающей среды.

[0021] Термин «очищенное антитело» относится к препарату антитела, в котором содержание антитела составляет по меньшей мере 80% или больше, по меньшей мере 85% или больше, по меньшей мере 90% или больше, по меньшей мере 95% или больше по весу по сравнению с другими загрязняющими примесями (например, другими белками) в препарате, например, по результатам определения с применением SDS-электрофореза в полиакриламидном геле (PAGE) или капиллярного электрофореза (CE) с SDS в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях.

[0022] Термины «внеклеточный домен» и «эктодомен» используются взаимозаменяемо при использовании в отношении мембраносвязанного белка и относятся к части белка, которая экспонирована на внеклеточной стороне липидной мембраны клетки.

[0023] Термин «специфично связывается» в контексте любого связывающего средства, например, антитела, относится к связывающему средству, которое специфично связывается с антигеном или эпитопом, как например с высокой аффинностью, и не связывается в значительной степени с другими неродственными антигенами или эпитопами.

[0024] Термин «функциональный» относится к форме молекулы, которая обладает либо нативной биологической активностью существующей в природе молекулы ее типа, либо любой специфической требуемой активностью, например, исходя из ее способности связываться с молекулами лиганда. Примеры «функциональных» полипептидов включают антитело, специфично связывающееся с антигеном посредством его антигенсвязывающей области.

[0025] Термин «антиген» относится к веществу, такому как без ограничения конкретный пептид, белок, нуклеиновая кислота или углевод, которые могут связываться со специфическим антителом.

[0026] «Эпитоп» или «антигенная детерминанта» относится к той части антигена, которая способна распознаваться и специфично связываться конкретным антителом. Когда антиген представляет собой полипептид, эпитопы могут быть образованы из смежных аминокислот и/или несмежных аминокислот, совмещенных в результате третичной укладки белка. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, образованный из смежных аминокислот на линейной последовательности аминокислот. Линейный эпитоп может сохраняться при денатурации белка. Конформационный или структурный эпитоп представляет собой эпитоп, состоящий из аминокислотных остатков, которые не являются смежными и, таким образом, состоят из отдельных частей линейной последовательности аминокислот, которые сближаются друг с другом при укладке молекулы, например, посредством вторичных, третичных и/или четвертичных структур. Конформационный или структурный эпитоп может быть утрачен при денатурации белка. В некоторых вариантах осуществления эпитоп может содержать по меньшей мере 3, а более типично по меньшей

мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Таким образом, эпитоп, как используется в данном документе, охватывает определенный эпитоп, в котором антитело связывает только части определенного эпитопа. Из уровня техники известно множество способов картирования и определения характеристик местоположения эпитопов на белках, включая определение кристаллической структуры комплекса антитело-антиген, конкурентные анализы, анализы экспрессии генных фрагментов, анализы мутаций и анализы на основе синтетических пептидов, как описано, например, в *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Chapter 11, Harlow and Lane, eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (1999).

[0027] Термин «белок», «полипептид» или «пептид» означает полимер из по меньшей мере двух аминокислот, ковалентно связанных амидной связью, независимо от длины или посттрансляционной модификации (например, гликозилирование, фосфорилирование, липидирование, миристоилирование, убиквитинирование и т. д.). В данное определение включены D- и L-аминокислоты и смеси D- и L-аминокислот. Если не указано иное, аминокислотные последовательности белка, полипептида или пептида представлены в данном документе в обычной ориентации от N-конца к C-концу.

[0028] Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к двум или более нуклеозидам, которые ковалентно связаны друг с другом. Полинуклеотид может полностью состоять из рибонуклеозидов (т. е. РНК), полностью состоять из 2'-дезоксирибонуклеозидов (т. е. ДНК) или смесей рибо- и 2'-дезоксирибонуклеозидов. Нуклеозиды обычно будут связаны между собой сахаро-фосфатными связями (сахаро-фосфатный остов), но полинуклеотиды могут содержать одну или более нестандартных связей. Неограничивающие примеры таких нестандартных связей включают фосфорамидаты, фосфоротиоаты и амиды (см., например, Eckstein, F., *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, Oxford University Press (1992)).

[0029] Термин «функционально связанный» или «функционально ассоциированный» относится к ситуации, в которой две или более полинуклеотидных последовательностей расположены таким образом, чтобы обеспечить их обычную функциональность. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он способен контролировать экспрессию последовательности. Другие контрольные последовательности, такие как энхансеры, сайты связывания или посадки рибосомы, сигналы терминации, последовательности полиаденилирования и сигнальные последовательности, также функционально связаны, чтобы обеспечить их соответствующую функцию при транскрипции или трансляции.

[0030] Термины «аминокислотное положение» и «аминокислотный остаток» используются взаимозаменяемо для обозначения положения аминокислоты в полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток может быть представлен в виде «XN», где X представляет собой аминокислоту, а N представляет ее положение в полипептидной цепи. Если две или более вариации, например,

полиморфизмы, встречаются в одном и том же аминокислотном положении, вариации могут быть представлены знаком «/», разделяющим вариации. Замена одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком в определенном положении остатка может быть представлена посредством XNY, где X представляет собой исходную аминокислоту, N представляет собой положение в полипептидной цепи, а Y представляет собой замещающую или заменяющую аминокислоту. Когда эти термины используются для описания полипептида или пептидной части по отношению к более крупному полипептиду или белку, первое указываемое число описывает положение, в котором начинается полипептид или пептид (т. е. аминоконец), а второе указываемое число описывает, где заканчивается полипептид или пептид (т. е. карбоксильный конец).

[0031] «Поликлональное» антитело относится к композиции различных молекул антител, которые способны связываться или вступать в реакцию с несколькими различными специфическими антигенными детерминантами на одном и том же или на разных антигенах. Поликлональное антитело также можно рассматривать как «смесь из моноклональных антител». Поликлональные антитела могут быть любого происхождения, например, химерными, гуманизированными или полностью человеческими.

[0032] «Моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по сути гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела, подлежащие применению в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены посредством гибридомного способа, описанного Kohler et al., 1975, Nature 256:495-7, или посредством способов рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены, например, из фаговых библиотек антител.

[0033] «Химерное антитело» относится к антителу, состоящему из компонентов из по меньшей мере двух разных источников. Химерное антитело может содержать часть антитела, полученного от представителя первого вида, слитую с другой молекулой, например, частью антитела, полученного от представителя второго вида. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит часть антитела, полученного от отличного от человека животного, например, мыши или крысы, слитую с частью антитела, полученного от человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит всю или часть варибельной области антитела, полученного от отличного от человека животного, слитую с константной областью антитела, полученного от человека.

[0034] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, которое предусматривает специфичность связывания донорского антитела, например, области CDR донорского антитела, такого как мышинное моноклональное антитело, привитые к человеческим каркасным последовательностям. «Гуманизированное антитело», как правило, связывается с тем же эпитопом, что и донорское антитело.

[0035] «Полностью человеческое антитело» или «человеческое антитело» относится к антителу, которое содержит только последовательности человеческого иммуноглобулинового белка. Полностью человеческое антитело может содержать мышинные углеводные цепи, если оно продуцируется в отличной от человеческой клетке, например, организме мыши, в мышинной клетке или в гибридоме, полученной из мышинной клетки.

[0036] Термины «полноразмерное антитело», «интактное антитело» или «полное антитело» используются взаимозаменяемо для обозначения антитела, такого как антитело к TREM2 по настоящему изобретению, в его по сути интактной форме, в отличие от фрагмента антитела. В частности, целые антитела включают антитела с тяжелыми и легкими цепями, включая область Fc. Константные домены могут представлять собой константные домены нативной последовательности (например, человеческие константные домены нативной последовательности) или варианты их аминокислотной последовательности. В некоторых случаях интактное антитело может характеризоваться одной или более эффекторными функциями.

[0037] Термин «фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части полноразмерного антитела, как правило, к его антигенсвязывающему или варибельному домену. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела; линейные антитела; одноцепочечные антитела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител, которые связывают два или более различных антигена. Несколько примеров фрагментов антител, характеризующихся наличием повышенных стехиометрических показателей связывания или переменных валентностей (2, 3 или 4), включают триатела, тривалентные антитела и тримерные антитела, тетратела, tandAbs[®], ди-диатела и молекулы (sc(Fv)₂)₂, и все они могут быть использованы в качестве связывающих средств для связывания с высокой аффинностью и авидностью с растворимыми антигенами (см., например, Cuesta et al., 2010, Trends Biotech. 28:355-62).

[0038] «Одноцепочечный Fv» или фрагмент антитела «sFv» содержит домены VH и VL антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который позволяет sFv образовывать требуемую структуру для связывания антигена. Обзор sFv см. в Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, pp. 269-315, Rosenberg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York (1994).

[0039] Термин «диатела» относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, которые содержат варибельный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с варибельным доменом легкой цепи (VL) в той же полипептидной цепи (VH-VL). При использовании линкера, который является коротким, чтобы позволить произойти спариванию двух доменов в одной цепи, домены вынуждены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и создавать два антигенсвязывающих сайта.

[0040] Термин «антигенсвязывающий домен» или «антигенсвязывающая часть»

относится к участку или части антигенсвязывающей молекулы, которые специфично связываются с частью или всем антигеном и являются комплементарными им. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен может связываться только с определенной частью антигена (например, эпитопом), в частности, если антиген является большим. Антигенсвязывающий домен может содержать одну или более переменных областей антитела, в частности, переменную область легкой цепи антитела (VL) и переменную область тяжелой цепи антитела (VH), и, в частности, определяющие комплементарность области (CDR) на каждой из цепей VH и VL.

[0041] Термины «переменная область» и «переменный домен» используются взаимозаменяемо для обозначения полипептидной области, которая придает характеристики связывания и специфичности каждому конкретному антителу. Переменная область тяжелой цепи антитела обозначается как «VH», тогда как переменная область легкой цепи антитела обозначается как «VL». Основная переменность последовательности обычно локализована в трех областях переменного домена, обозначенных как «гиперпеременные области» или «CDR» в каждой из областей VL и области VH, и образует антигенсвязывающий сайт. Более консервативные части переменных доменов называются каркасной областью FR.

[0042] Термин «определяющая комплементарность область» и «CDR» используется взаимозаменяемо для обозначения несмежных антигенсвязывающих областей, обнаруженных в переменной области полипептидов тяжелой и легкой цепей молекулы антитела. В некоторых вариантах осуществления CDR также описываются как «гиперпеременные области» или «HVR». Как правило, встречающиеся в природе антитела содержат шесть CDR, три из которых находятся в VH (обозначаемые как CDR H1 или H1; CDR H2 или H2 и CDR H3 или H3), и три из которых находятся в VL (обозначаемые как CDR L1 или L1; CDR L2 или L2 и CDR L3 или L3). Домены CDR были определены с использованием различных подходов и следует понимать, что CDR, определенные с помощью различных подходов, должны быть охвачены в данном документе. В подходе согласно «Kabat» для определения CDR используется переменность последовательностей, и он является наиболее часто используемым (Kabat et al., 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed." NIH 1:688-96). В подходе согласно «Chothia» используется расположение структурных петель (Chothia and Lesk, 1987, J Mol Biol. 196:901-17). CDR, определяемые согласно «AbM», представляют собой компромисс между подходами согласно Kabat и согласно Chothia и могут быть определены с использованием программного обеспечения для моделирования антител Oxford Molecular AbM (см. Martin et al., 1989, Proc. Natl Acad Sci USA. 86:9268; см. также всемирная сеть www.bioinf-org.uk/abs). Определения CDR по «контактным взаимодействиям» основаны на анализе известных кристаллических структур антитело-антиген (см., например, MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262, 732-45). CDR, определенные с помощью этих способов, обычно предусматривают перекрывающиеся аминокислотные остатки или их подгруппы при сравнении друг с другом.

[0043] Следует понимать, что точные числа для остатков, которые охватывают конкретный CDR, будут варьироваться в зависимости от последовательности и размера CDR, и специалисты в данной области техники могут рутинно определять, какие остатки составляют конкретную CDR, учитывая аминокислотную последовательность вариабельной области антитела.

[0044] В Kabat, выше, также определена система нумерации для последовательностей вариабельных доменов, которая является применимой к любому антителу. Система нумерации согласно Kabat обычно используется для обозначения остатка в вариабельном домене (примерно остатки 1-107 легкой цепи и остатки 1-113 тяжелой цепи) (например, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Термин «система нумерации EU или согласно Kabat» или «EU-индекс» обычно используется, когда указывается остаток в константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (например, EU-индекс, указанный в Kabat et al., выше). «EU-индекс в соответствии с Kabat» относится к нумерации остатков антитела IgG1 человека согласно EU. Ссылки на номера остатков в вариабельном домене антител означают нумерацию остатков посредством системы нумерации согласно Kabat. Ссылки на номера остатков в константном домене антител означают нумерацию остатков посредством системы нумерации EU или системы нумерации согласно Kabat (например, см. публикацию патента США № 2010-280227). Специалист в данной области техники может применить данную систему «нумерации согласно Kabat» к любой последовательности вариабельного домена. Соответственно, если не указано иное, ссылки на номер для конкретных аминокислотных остатков в антителе или антигенсвязывающем фрагменте приведены в соответствии с системой нумерации согласно Kabat.

[0045] «Каркасная область» или «область FR» относится к аминокислотным остаткам, которые являются частью вариабельной области, но не являются частью CDR (например, с использованием определения согласно Kabat, Chothia или AbM). Вариабельная область антитела обычно содержит четыре области FR: FR₁, FR₂, FR₃ и FR₄. Соответственно, области FR в области VL находятся в следующей последовательности: FR_{L1}-CDR L1-FR_{L2}-CDR L2-FR_{L3}-CDR L3-FR_{L4}, в то время как области FR в области VH находятся в следующей последовательности: FR_{H1}-CDR H1-FR_{H2}-CDR H2-FR_{H3}-CDR H3-FR_{H4}.

[0046] Термин «константная область» или «константный домен» относится к области легкой цепи или тяжелой цепи иммуноглобулина, которая отличается от вариабельной области. Константный домен тяжелой цепи обычно содержит по меньшей мере одно из следующего: домен CH1, шарнирный участок (например, верхнюю, среднюю и/или нижнюю шарнирные области), домен CH2 и домен CH3. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать дополнительные константные домены CH4 и/или CH5. В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в данном документе, содержит полипептид, содержащий домен CH1; полипептид, содержащий

домен СН1, по меньшей мере часть шарнирного домена и домен СН2; полипептид, содержащий домен СН1 и домен СН3; полипептид, содержащий домен СН1, по меньшей мере часть шарнирного домена и домен СН3, или полипептид, содержащий домен СН1, по меньшей мере часть шарнирного домена, домен СН2 и домен СН3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептид, который содержит домен СН3. Константный домен легкой цепи обозначается как СL и в некоторых вариантах осуществления может представлять собой константную область каппа- или лямбда-цепи. Однако, специалисту в данной области техники будет понятно, что эти константные домены (например, тяжелой цепи или легкой цепи) могут быть модифицированы таким образом, что они будут варьироваться по аминокислотной последовательности относительно встречающейся в природе молекулы иммуноглобулина.

[0047] «Область Fc» или «участок Fc» относится к С-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина. Область Fc может представлять собой область Fc нативной последовательности или не встречающийся в природе вариант области Fc. Как правило, область Fc иммуноглобулина содержит константные домены СН2 и СН3. Хотя границы области Fc могут варьироваться, в некоторых вариантах осуществления может быть определено, что область Fc тяжелой цепи IgG человека имеет протяженность от аминокислотного остатка в положении С226 или от Р230 до его карбоксиконца. В некоторых вариантах осуществления «домен СН2» области Fc IgG человека, также обозначаемый как «С γ 2», обычно имеет протяженность от приблизительно аминокислотного остатка 231 до приблизительно аминокислотного остатка 340. В некоторых вариантах осуществления N-связанные углеводные цепи могут быть расположены между двумя доменами СН2 интактной нативной молекулы IgG. В некоторых вариантах осуществления «домен СН3» области Fc IgG человека содержит остатки, С-концевые по отношению к домену СН2, например, от приблизительно аминокислотного остатка 341 до приблизительно аминокислотного остатка 447 области Fc. «Функциональная область Fc» характеризуется «эффекторной функцией» области Fc с нативной последовательностью. Иллюстративные «эффекторные функции» Fc включают, среди прочего, связывание С1q; комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание рецептора Fc; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора LT) и т. д. Такие эффекторные функции обычно требуют объединения области Fc со связывающим доменом (например, переменным доменом антитела) и могут быть оценены с использованием различных анализов, известных из уровня техники.

[0048] «Нативная последовательность области Fc» включает аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности области Fc, обнаруживаемой в природе. Нативные последовательности области Fc человека включают нативную последовательность области Fc IgG1 человека (отличные от А аллотипы и А-аллотипы); нативную последовательность области Fc IgG2 человека; нативную последовательность области Fc IgG3 человека и нативную последовательность области Fc

IgG4 человека, а также их встречающиеся в природе варианты.

[0049] «Вариант области Fc» содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности нативной последовательности области Fc вследствие по меньшей мере одной аминокислотной модификации, предпочтительно одной или более аминокислотных замен. Предпочтительно вариант области Fc содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с нативной последовательностью области Fc или области Fc исходного полипептида, например, от приблизительно одной до приблизительно десяти аминокислотных замен и предпочтительно от приблизительно одной до приблизительно пяти аминокислотных замен в нативной последовательности области Fc или в области Fc исходного полипептида. Вариант области Fc по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется по меньшей мере приблизительно 80% гомологией с нативной последовательностью области Fc и/или с областью Fc исходного полипептида и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с ними, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с ними.

[0050] Антитело с «созревшей аффинностью», такое как антитело к TREM2 с созревшей аффинностью по настоящему изобретению, представляет собой антитело с одним или более изменениями в одном или более его HVR, которые приводят к улучшению аффинности антитела к антигену по сравнению с исходным антителом, которое не характеризуется этим(-и) изменением(-ями). В одном варианте осуществления антитело с созревшей аффинностью характеризуется наномолярными или даже пикомолярными аффинностями в отношении антигена-мишени. Антитела с созревшей аффинностью получают посредством способов, известных из уровня техники. Например, в Marks et al., Bio/Technology, 1992, 10:779-783 описывается созревание аффинности посредством шаффлинга доменов VH и VL. Случайный мутагенез HVR и/или каркасных остатков описан, например: Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci. USA., 1994, 91:3809-3813; Schier et al. Gene, 1995, 169: 147-155; Yelton et al., Immunol., 1995, 155: 1994-2004; Jackson et al., Immunol., 1995, 154(7):3310-9; и Hawkins et al, J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896.

[0051] «Аффинность связывания» относится к силе общей суммы нековалентных взаимодействий между лигандом и его партнером по связыванию. В некоторых вариантах осуществления аффинность связывания представляет собой внутреннюю аффинность, отражающую взаимодействие между лигандом и партнером по связыванию в соотношении один к одному. Аффинность обычно выражается в терминах равновесных констант ассоциации (K_A) или диссоциации (K_D), которые, в свою очередь, представляют собой обратные соотношения констант скорости диссоциации (k_{off}) и скорости ассоциации (k_{on}).

[0052] Термины «процент (%) идентичности последовательности» и «процент гомологии последовательности» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения результатов сравнения между полинуклеотидами или полипептидами и определяются путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей на протяжении окна сравнения, где часть полинуклеотидной или полипептидной

последовательности в окне сравнения может содержать гэпы по сравнению с эталонной последовательностью для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент можно рассчитать путем определения числа положений, в которых идентичное основание нуклеиновой кислоты или аминокислотный остаток встречается в обеих последовательностях, с получением числа совпадающих положений, разделив число совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения и умножив результат на 100, с получением процента идентичности последовательности. В качестве альтернативы процент может быть рассчитан путем определения числа положений, в которых либо идентичное основание нуклеиновой кислоты, либо аминокислотный остаток встречаются в обеих последовательностях, либо основание нуклеиновой кислоты или аминокислотный остаток выровнены с гэпом, с получением числа совпадающих положений, разделив число совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения и умножив результат на 100, с получением процента идентичности последовательности. Специалисты в данной области техники поймут, что существует множество общепринятых алгоритмов, доступных для выравнивания двух последовательностей. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно провести, например, с помощью алгоритма локальной гомологии согласно Smith and Waterman, 1981, *Adv Appl Math.* 2:482, с помощью алгоритма выравнивания областей гомологии согласно Needleman and Wunsch, 1970, *J Mol Biol.* 48:443, с помощью метода поиска сходства согласно Pearson and Lipman, 1988, *Proc Natl Acad Sci USA.* 85:2444-8 и, в частности, с помощью компьютеризированных реализаций данных алгоритмов (например, BLAST, ALIGN, GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA; см., например, Mount, D.W., *Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis*, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (2013)).

[0053] Примерами алгоритмов, которые являются подходящими для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, FASTDB или ALIGN, которые являются общедоступными (например, NCBI: Национальный центр биотехнологической информации). Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей. Например, программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) может использовать по умолчанию длину слова (W), равную 11, ожидание (E), равное 10, $M=5$, $N=-4$ и сравнение обеих нитей. При сравнении аминокислотных последовательностей с применением BLASTP по умолчанию можно использовать длину слова (W), равную 3, ожидание (E), равное 10, и весовую матрицу BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff, 1989, *Proc Natl Acad Sci USA.* 89:10915-9).

[0054] Термин «аминокислотная замена» относится к замене одной аминокислоты в полипептиде на другую аминокислоту. «Консервативная аминокислотная замена» относится к взаимозаменяемости остатков, характеризующихся сходными боковыми цепями, и, таким образом, обычно предусматривает замену аминокислоты в полипептиде на аминокислоты из того же или аналогично определенного класса аминокислот. В качестве примера и без ограничения аминокислота с алифатической боковой цепью может быть

заменена другой алифатической аминокислотой, например, аланином, валином, лейцином, изолейцином и метионином; аминокислота с гидроксильной боковой цепью заменена другой аминокислотой с гидроксильной боковой цепью, например, серином и треонином; аминокислота с ароматическими боковыми цепями заменена другой аминокислотой с ароматической боковой цепью, например, фенилаланином, тирозином, триптофаном и гистидином; аминокислота с основной боковой цепью заменена другой аминокислотой с основной боковой цепью, например, лизином, аргинином и гистидином; аминокислота с кислой боковой цепью заменена другой аминокислотой с кислой боковой цепью, например, аспарагиновой кислотой или глутаминовой кислотой; и гидрофобная или гидрофильная аминокислота заменена другой гидрофобной или гидрофильной аминокислотой соответственно.

[0055] Термин «аминокислотная вставка» относится к включению по меньшей мере одной аминокислоты в предварительно определенную аминокислотную последовательность. Вставка может представлять собой вставку одного или двух аминокислотных остатков; однако в данном документе рассматриваются более крупные вставки от приблизительно трех до приблизительно пяти или вплоть до приблизительно десяти или более аминокислотных остатков.

[0056] Термин «аминокислотная делеция» относится к удалению одного или более аминокислотных остатков из предварительно определенной аминокислотной последовательности. Делеция может представлять собой удаление одного или двух аминокислотных остатков; однако в данном документе рассматриваются более крупные делеции от приблизительно трех до приблизительно пяти или вплоть до приблизительно десяти или более аминокислотных остатков.

[0057] Термин «субъект» относится к млекопитающему, включая без ограничения людей, отличных от человека приматов и неprimатов, таких как козы, лошади и коровы. В некоторых вариантах осуществления термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении субъекта-человека.

[0058] Термин «терапевтически эффективная доза» или «терапевтически эффективное количество» или «эффективная доза» относится к такому количеству соединения, включая биологическое соединение, или фармацевтической композиции, которое является достаточным для достижения требуемой активности при введении млекопитающему, нуждающемуся в этом. Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество/доза» в отношении фармацевтических композиций, содержащих антитело, относится к количеству/дозе антитела или его фармацевтической композиции, которые являются достаточными для получения эффективного ответа при введении млекопитающему.

[0059] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям или композициям, которые в целом являются безопасными, нетоксичными и не являются нежелательными ни с биологической точки зрения, ни с иной точки зрения, и включает соединение или композицию, которые являются приемлемыми для фармацевтического

применения у человека и применения в ветеринарии. Соединение или композиция могут быть одобрены или соответствовать критериям для одобрения регулирующим органом или перечислены в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, включая человека.

[0060] Термин «фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство» относится к вспомогательному веществу, носителю или вспомогательному средству, которые можно вводить субъекту вместе с по меньшей мере одним терапевтическим средством (например, антителом по настоящему изобретению) и которые не устраняют его фармакологическую активность и в целом являются безопасными, нетоксичными, а также не являются нежелательными ни с биологической точки зрения, ни с иной точки зрения при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества средства.

[0061] Термин «лечение» используется в данном документе взаимозаменяемо с термином «терапевтический способ» и относится как к 1) терапевтическим средствам лечения или мерам, которые приводят к излечению, замедлению, уменьшению симптомов и/или остановке прогрессирования диагностированных патологических состояний, заболевания или нарушения, так и к 2) и профилактическим/превентивным мерам. Те, кто нуждается в лечении, могут включать индивидуумов, у которых уже имеется определенное медицинское заболевание или нарушение, а также тех, у которых в конечном итоге может развиться нарушение (т. е. тех, кто подвержен риску или нуждается в превентивных мерах).

[0062] Термин «субъект» или «пациент», используемый в данном документе, относится к любому индивидууму, в отношении которого применяются рассматриваемые способы. Как правило, субъектом является человек, хотя, как будет понятно специалистам в данной области техники, субъектом может быть любое животное.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению способны пересекать гематоэнцефалический барьер (BBB). Термин «гематоэнцефалический барьер» или «BBB», используемый в данном документе, относится как к собственно BBB, так и к гемато-спинномозговому барьеру. Гематоэнцефалический барьер, который состоит из эндотелия сосудов головного мозга, базальной мембраны и нейроглиальных клеток, действует с обеспечением ограничения проникновения веществ в головной мозг. В некоторых вариантах осуществления соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге и плазме крови составляет по меньшей мере примерно 0,01 после введения (например, перорального или внутривенного введения) пациенту. В некоторых вариантах осуществления соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге и плазме крови составляет по меньшей мере примерно 0,03. В некоторых вариантах осуществления соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге и плазме крови составляет по меньшей мере примерно 0,06. В некоторых вариантах осуществления соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге и плазме крови составляет по меньшей мере примерно 0,1. В некоторых вариантах осуществления

соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге и плазме крови составляет по меньшей мере примерно 0,2.

[0064] Термин «гомолог», особенно «гомолог TREM», используемый в данном документе, относится к любому члену ряда пептидов или молекул нуклеиновых кислот, характеризующихся общей биологической активностью, включая антигенность/иммуногенность и регуляторную активность в отношении воспаления, и/или структурным доменом, а также характеризующихся достаточной идентичностью аминокислотной или нуклеотидной последовательности, как определено в данном документе. Гомологи TREM могут происходить как от одного, так и от разных видов животных.

[0065] Используемый в данном документе термин «вариант» относится либо к встречающейся в природе аллельной вариации данного пептида, либо к полученной рекомбинантным путем вариации данного пептида или белка, в которой один или более аминокислотных остатков были модифицированы с помощью аминокислотной замены, добавления или делеции.

[0066] Используемый в данном документе термин «производное» относится к вариации данного пептида или белка, которые модифицированы иным образом, т. е. посредством ковалентного присоединения любого типа молекулы, предпочтительно характеризующейся биологической активностью, к пептиду или белку, включая не встречающиеся в природе аминокислоты.

Описание способов лечения по настоящему изобретению

[0067] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией ABCD1, у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту соединения, которое обеспечивает повышение активности TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое обеспечивает повышение активности TREM2, представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое обеспечивает повышение активности TREM2, представляет собой соединение, которое предупреждает разрушение TREM2.

[0068] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией ABCD1, у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества агониста TREM2. В некоторых вариантах осуществления введение агониста TREM2 обеспечивает активацию сигнальных путей DAP12 у пациента, что приводит в результате к повышению пролиферации микроглии, выживаемости микроглии и микроглиального фагоцитоза, что, в свою очередь, приводит в результате к замедлению прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или малую молекулу.

[0069] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 активирует передачу сигналов TREM2/DAP12 в миелоидных клетках, включая моноциты, дендритные клетки,

микроглиальные клетки и макрофаги. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 активирует, индуцирует, активизирует, стимулирует или иным образом повышает одну или более форм активности TREM2. Формы активности TREM2, которые активируются или повышаются с помощью агониста, включают без ограничения связывание TREM2 с DAP12; связывание DAP12 с TREM2; фосфорилирование TREM2, фосфорилирование DAP12; активацию PI3K; обеспечение повышенных уровней растворимой формы TREM2 (sTREM2); обеспечение повышенных уровней растворимой формы CSF1R (sCSF1R); обеспечение повышенной экспрессии одного или более противовоспалительных медиаторов (например, цитокинов), выбранных из группы, состоящей из IL-12p70, IL-4, IL-6 и IL-10; обеспечение сниженной экспрессии одного или более провоспалительных медиаторов, выбранных из группы, состоящей из IFN-a4, IFN-b, IL-6, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-1 β , TNF, TNF- α , IL-10, IL-8, CRP, членов семейств хемокиновых белков, относящихся к TGF-бета, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP; обеспечение повышенной экспрессии одного или более хемокинов, выбранных из группы, состоящей из CCL2, CCL4, CXCL10, CCL3 и CST7; обеспечение сниженной экспрессии TNF- α , IL-6 или обоих из них; фосфорилирование регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK); обеспечение повышенной экспрессии СС-хемокинового рецептора 7 (CCR7); индуцирование хемотаксиса микроглиальных клеток по отношению к клеткам, экспрессирующим CCL19 и CCL21; повышение, нормализацию способности дендритных клеток, происходящих из костного мозга, индуцировать пролиферацию антигенспецифических Т-клеток или и то и другое; индуцирование продуцирования остеокластов, обеспечение повышенной скорости остеокластогенеза или и то и другое; повышение выживаемости и/или функции одного или более из дендритных клеток, макрофагов, микроглиальных клеток, макрофагов M1 и/или микроглиальных клеток, активированных макрофагов M1 и/или микроглиальных клеток, макрофагов M2 и/или микроглиальных клеток, моноцитов, остеокластов, клеток Лангерганса кожи и клеток Купфера; индуцирование одного или более типов клиренса, выбранных из группы, состоящей из клиренса апоптозных нейронов, клиренса дебриса нервной ткани, клиренса дебриса ткани, отличной от нервной, клиренса бактерий или других инородных тел, клиренса вызывающих заболевание белков, клиренса вызывающих заболевание пептидов и клиренса вызывающих заболевание нуклеиновых кислот; индуцирование фагоцитоза одного или более из апоптозных нейронов, дебриса нервной ткани, дебриса ткани, отличной от нервной, бактерий, других инородных тел, вызывающих заболевание белков, вызывающих заболевание пептидов или вызывающих заболевание нуклеиновых кислот; нормализацию нарушенной экспрессии TREM2/DAP12-зависимых генов; рекрутинг Syk, ZAP70 или обоих из них к комплексу TREM2/DAP12; фосфорилирование Syk; обеспечение повышенной экспрессии CD83 и/или CD86 на дендритных клетках, макрофагах, моноцитах и/или клетках микроглии; обеспечение сниженной секреции одного или более воспалительных цитокинов, выбранных из группы, состоящей из TNF- α , IL-10, IL-6, MCP-

1, IFN- α 4, IFN- β , IL-1 β , IL-8, CRP, членов семейств хемокиновых белков, относящихся к TGF-бета, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP; обеспечение сниженной экспрессии одного или более воспалительных рецепторов; повышение фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в условиях сниженных уровней MCSF; понижение фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в присутствии нормальных уровней MCSF; повышение активности одного или более TREM2-зависимых генов; обеспечение повышенных уровней одного или более из CSF1, CSF2 и IL-34 или любую их комбинацию. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией ABCD1.

[0070] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для применения в лечении заболевания или нарушения, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией ABCD1, у пациента-человека.

I. Заболевания и нарушения

[0071] Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения любых заболевания или нарушения, связанных с дисфункцией ABCD1. В некоторых вариантах осуществления пациент выбран для лечения на основании диагноза, который предусматривает наличие мутации в гене ABCD1, влияющей на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления мутация в гене ABCD1 представляет собой мутацию, которая вызывает снижение активности ABCD1 или прекращение активности ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызваны гетерозиготной мутацией ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызваны гомозиготной мутацией ABCD1. В некоторых вариантах осуществления

[0072] заболевание или нарушение вызваны сплайс-мутацией в гене ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызваны миссенс-мутацией в гене ABCD1.

[0073] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой заболевание или нарушение, возникающее в результате изменения (например, повышения, снижения или прекращения) активности ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой заболевание или нарушение, возникающие в результате снижения или прекращения активности ABCD1. Формы активности, связанные с ABCD1, которые изменяются при заболевании или нарушении, включают без ограничения пероксисомальный импорт жирных кислот и/или ацил-КоА жирных кислот и образование аденолепидострофического протеина (ALDP).

[0074] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызваны мутацией с потерей функции в ABCD1. В некоторых вариантах осуществления мутация с потерей функции приводит в результате к полному прекращению функции ABCD1. В некоторых вариантах осуществления мутация с потерей функции приводит к частичной потере функции ABCD1 или снижению активности ABCD1. В некоторых вариантах

осуществления заболевание или нарушение вызваны гомозиготной мутацией в ABCD1.

[0075] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой нейродегенеративное нарушение. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой нейродегенеративное нарушение, вызванное и/или ассоциированное с дисфункцией ABCD1.

[0076] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой иммунологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой иммунологическое нарушение, вызванное и/или ассоциированное с дисфункцией ABCD1.

[0077] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбраны из X-сцепленной адренолейкодистрофии (x-ALD), глобоидно-клеточной лейкодистрофии (также известной как болезнь Краббе), метахроматической лейкодистрофии (MLD), церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), болезни Александра, синдрома тремора/атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой (FXTAS), аутосомно-доминантной лейкодистрофии с началом во взрослом возрасте (ADLD) и X-сцепленной болезни Шарко-Мари-Тута (CMTX).

[0078] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбраны из X-сцепленной адренолейкодистрофии (x-ALD), глобоидно-клеточной лейкодистрофии (также известной как болезнь Краббе), метахроматической лейкодистрофии (MLD), церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWM), болезни Александра, синдрома тремора/атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой (FXTAS), аутосомно-доминантной лейкодистрофии с началом во взрослом возрасте (ADLD) и X-сцепленной болезни Шарко-Мари-Тута (CMTX), где любые из вышеупомянутых заболеваний или нарушений присутствуют у пациента, у которого наблюдается дисфункция ABCD1 или который характеризуется мутацией в гене, влияющей на функцию ABCD1.

[0079] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой X-сцепленную адренолейкодистрофию (x-ALD). В некоторых вариантах осуществления x-ALD представляет собой церебральную форму X-сцепленной ALD (cALD).

[0080] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Аддисона, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Аддисона, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0081] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой заболевание белого вещества головного мозга, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая

на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой заболевание белого вещества головного мозга, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0082] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0083] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбраны из болезни Насу-Хакола, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, бокового амиотрофического склероза (ALS) или болезни Паркинсона, где любые из вышеупомянутых заболеваний или нарушений присутствуют у пациента, у которого наблюдается дисфункция ABCD1 или который характеризуется мутацией в гене, влияющей на функцию ABCD1.

[0084] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Альцгеймера, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована болезнь Альцгеймера на основании невропатологических исследований, а также было обнаружено, что у него имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Альцгеймера, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0085] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Насу-Хакола, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована болезнь Насу-Хакола на основании невропатологических исследований, а также было обнаружено, что у него имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Насу-Хакола, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0086] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Паркинсона, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована болезнь Паркинсона на основании невропатологических исследований, а также было обнаружено, что у него имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой болезнь Паркинсона, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0087] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение

представляют собой рассеянный склероз, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления у пациента был диагностирован рассеянный склероз на основании невропатологических исследований, а также было обнаружено, что у него имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рассеянный склероз, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0088] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой ALS, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления у пациента был диагностирован ALS на основании невропатологических исследований, а также было обнаружено, что у него имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой ALS, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0089] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой синдром Гийена-Барре, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления у пациента был диагностирован синдром Гийена-Барре на основании невропатологических исследований, а также было обнаружено, что у него имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой синдром Гийена-Барре, где у пациента имеется мутация с потерей функции в ABCD1.

[0090] В некоторых вариантах осуществления у пациента также имеется мутация в одном или более из NOTCH3, HTRA1, TREX1, ARSA, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 и EIF2B5.

[0091] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение проявляется одним или более симптомами, выбранными из аномального двигательного контроля, паркинсонизма, замедления движений (брадикинезии), непроизвольной дрожи (тремора), скованности мышц (ригидности), снижения когнитивных функций, деменции, неспособности к речи, неспособности к ходьбе, потери памяти, изменений личности, судорог, депрессии, потери исполнительной функции, потери контроля импульсивных побуждений, потери концентрации внимания, недостаточности надпочечников, нарушения зрения, нарушения слуха, сексуальной дисфункции, нарушения функции коры надпочечников, дефицита внимания, гиперактивности и недержания.

[0092] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения x-ALD у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту соединения, которое обеспечивает повышение активности TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое обеспечивает повышение активности TREM2, представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение,

которые обеспечивает повышение активности TREM2, представляет собой соединение, которое предупреждает разрушение TREM2.

[0093] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения х-ALD у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества агониста TREM2. В некоторых вариантах осуществления введение агониста TREM2 обеспечивает активацию сигнальных путей DAP12 у пациента, что приводит в результате к повышению пролиферации микроглии, выживаемости микроглии и микроглиального фагоцитоза, что, в свою очередь, приводит в результате к замедлению прогрессирования заболевания при х-ALD. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или малую молекулу.

[0094] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, связанных с дисфункцией ABCD1. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для изготовления лекарственного препарата для лечения х-ALD.

[0095] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для применения в лечении заболевания или нарушения, связанных с дисфункцией ABCD1, у пациента-человека. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для применения в лечении х-ALD у пациента-человека.

Болезнь Гентингтона

[0096] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения болезни Гентингтона у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества агониста TREM2. В некоторых вариантах осуществления введение агониста TREM2 обеспечивает активацию сигнальных путей DAP12 у пациента, что приводит в результате к повышению пролиферации микроглии, выживаемости микроглии и микроглиального фагоцитоза, что, в свою очередь, приводит в результате к замедлению прогрессирования заболевания при болезни Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или малую молекулу, раскрытые в других разделах данного документа. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело, раскрытое в других разделах данного документа. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой малую молекулу, раскрытую в других разделах данного документа. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для изготовления лекарственного препарата для лечения болезни Гентингтона. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен агонист TREM2 для применения в лечении болезни Гентингтона у пациента-человека.

II. Антитела

[0097] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного

количества антигенсвязывающего белка или антитела или их антигенсвязывающего фрагмента, что приводит к повышению активности TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой агонист TREM2, который специфично связывается с TREM2 человека и активирует его.

[0098] Антитела-агонисты TREM2 специфично связываются с TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или внеклеточным доменом (ECD) TREM2 человека (например, ECD, представленным под SEQ ID NO: 2), например, с равновесной константой диссоциации (K_D), составляющей менее 50 нМ, менее 25 нМ, менее 10 нМ или менее 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитела-агонисты TREM2 не вступают в перекрестную реакцию с другими белками TREM, такими как TREM1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитела-агонисты TREM2 не связываются с TREM1 человека (SEQ ID NO: 4).

[0099] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается с TREM2 человека в пределах остатков 19-174 TREM2 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается с областью IgV TREM2 человека, например, с остатками 19-140 TREM2 человека.

[00100] В определенных вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 29-112 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 29-112 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 29-41 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 29-41 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 47-69 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 47-69 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 76-86 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 76-86 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 91-100 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 91-100 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 99-115 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах

человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 139-146 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 140-153 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков белка TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 140-153 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается со стеблевой областью TREM2 человека, например, с аминокислотными остатками 145-174 TREM2 человека.

[00102] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывают TREM2 и предупреждают разрушение или расщепление TREM2.

[00103] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизованное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело, в частности, полностью человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое или другое поливалентное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой одноцепочечное антитело.

[00104] В некоторых вариантах осуществления антитело, активирующее TREM2, содержит переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, описанные в данном документе.

[00105] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, из антитела-агониста TREM2, описанного в данном документе.

[00106] В некоторых вариантах осуществления антитело, активирующее TREM2, содержит переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, описанные в данном документе. Переменные области или CDR легкой цепи и тяжелой цепи могут происходить из любого из антител к TREM2 или их варианта, описанных в данном документе.

Информация относительно последовательностей

А. Публикация PCT-заявки на патент № WO2018/195506A1

[00107] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антигенсвязывающий белок или антитело или их антигенсвязывающий фрагмент, как

описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2018/195506A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00108] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит CDRL1 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены, где аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 представлены в **таблицах A1** и **A2** ниже наряду с иллюстративными легкими цепями и переменными областями.

Таблица A1. Иллюстративные аминокислотные последовательности переменных областей легкой цепи антитела к TREM2 человека

ID Ab	Группа VL	Аминокислотная последовательность VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
12G10	LV-01	QAVPTQPSSLSASPGVLA SLTCTL RSGINVGTYRIYWYQQKPGSPQ YLLRYKSDSDKQQGSGVPSRFSG SKDASANAGILLISGLQSEDEAD YYCMIWYSSAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:46)	TLRSGI NVGTY RIY (SEQ ID NO:5)	YKSDS DKQQG S (SEQ ID NO:19)	MIWYSS AVV (SEQ ID NO:31)
26A10	LV-02	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSG DKLGDKYVCWYQQKPGQSPVL VIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWD SNTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:47)	SGDKL GDKYV C (SEQ ID NO:6)	QDSKR PS (SEQ ID NO:20)	QAWDS NTVV (SEQ ID NO:32)
26C10	LV-03	SFELTQPPSVSVSPGQTASITCSG DKLGDKYVCWYQQKPGQSPML VIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWD SSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:48)	SGDKL GDKYV C (SEQ ID NO:6)	QDTKR PS (SEQ ID NO:21)	QAWDS STVV (SEQ ID NO:33)
26F2	LV-04	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSG DKLGDKYVCWYQQKPGQSPVL VIFQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWD SSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID	SGDKL GDKYV C (SEQ ID NO:6)	QDSKR PS (SEQ ID NO:20)	QAWDS STVV (SEQ ID NO:33)

		NO:49)			
33B12	LV-05	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSG DKLGDKYVCWYQQKPGQSPVL VIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWD SSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:50)	SGDKL GDKYV C (SEQ ID NO:6)	QDSKR PS (SEQ ID NO:20)	QAWDS STVV (SEQ ID NO:33)
24C12	LV-06	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSRSVLYSSNNKNYLAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY NCQQYYITPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:51)	KSSRS VLYSS NNKNY LA (SEQ ID NO:7)	WASTR ES (SEQ ID NO:22)	QQYYIT PIT (SEQ ID NO:34)
24G6	LV-07	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAFYY CQQYYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:52)	KSSQS VLYSS NNKHF LA (SEQ ID NO:8)	WASTR ES (SEQ ID NO:22)	QQYYST PLT (SEQ ID NO:35)
24A10	LV-08	DIVMTQSPDSLAVSLGERATITCK SSHNVLYSSNNKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCHQYYSTPCSFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:53)	KSSHN VLYSS NNKNY LA (SEQ ID NO:9)	WASTR ES (SEQ ID NO:22)	HQYYST PCS (SEQ ID NO:36)
10E3	LV-09	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSVSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCLQDNNW PPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:54)	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO:10)	GASTR AT (SEQ ID NO:23)	LQDNN WPPT (SEQ ID NO:37)
13E7 14C12	LV-10	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSVSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCLQDNNW PPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:55)	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO:10)	GASTR AT (SEQ ID NO:23)	LQDNN WPPT (SEQ ID NO:37)
25F12	LV-11	EKVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVNNNLAWYQQKPGQAPR LLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYN NWPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID	RASQS VNNNL A (SEQ ID ID	GASTR AT (SEQ ID NO:23)	QQYNN WPRT (SEQ ID NO:38)

		NO:56)	NO:11)		
32E3	LV-12	EFVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQIISNYLAWYQQKPGQAPRL LIYSASSRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQFDSS PITFGRGTRLDIK (SEQ ID NO:57)	RASQII SSNYL A (SEQ ID NO:12)	SASSR AT (SEQ ID NO:24)	QQFDSS PIT (SEQ ID NO:39)
24F4	LV-13	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFALYYCQQYDT SPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:58)	RASQS VSSSYL A (SEQ ID NO:13)	GASSR AT (SEQ ID NO:25)	QQYDTS PFT (SEQ ID NO:40)
16B8	LV-14	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTVC RASQDINSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQTVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYSCQQSNS FPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:59)	RASQDI NSWLA (SEQ ID NO:14)	AASSL QT (SEQ ID NO:26)	QQSNSF PIT (SEQ ID NO:41)
4C5	LV-15	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISNWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQVGVPLRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQADSF PRNFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:60)	RASQGI SNWLA (SEQ ID NO:15)	AASSL QV (SEQ ID NO:27)	QQADSF PRN (SEQ ID NO:42)
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYFCQQADSF PRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:61)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO:16)	AASSL QN (SEQ ID NO:28)	QQADSF PRT (SEQ ID NO:43)
5E3	LV-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSL IYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQYSTYP FTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:62)	RASQGI SNYLA (SEQ ID NO:17)	AASSL QS (SEQ ID NO:29)	QQYSTY PFT (SEQ ID NO:44)
4G10	LV-18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGIRNDLGWYQQKPGNAPKR LIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGPEF TLTISLQPEDFATYYCLQHNSYP WTFGQGTKVEIT (SEQ ID NO:63)	RASQGI RNDLG (SEQ ID NO:18)	AASSLP S (SEQ ID NO:30)	LQHNSY PWT (SEQ ID NO:45)

**Таблица А2. Иллюстративные аминокислотные последовательности
вариабельных областей тяжелой цепи антитела к TREM2 человека**

ID Ab	Группа VH	Аминокислотная последовательность VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
12G10 24C12	HV-01	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAIGGGGVSTYCADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKFYIAVAGSHFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO:110)	SYAMS (SEQ ID NO:77)	AIGGG GVSTY CADSV KG (SEQ ID NO:87)	FYIAV AGSHF DY (SEQ ID NO:95)
26A10	HV-02	EVQLVESGGALVQRGGSLRLSCA ASRFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSYISSSSFTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSFY LQMNSLRDEDTAV YYCAREGGLTMVRGVSSYGLDV WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:111)	SFGMS (SEQ ID NO:78)	YISSSS FTIYYA DSVKG (SEQ ID NO:88)	EGGLT MVRGV SSYGL DV (SEQ ID NO:96)
26C10	HV-03	EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSYISSSSFTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSFY LQMNSLRDEDTAV YFCVREGGITMVRGVSSYGM DV WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:112)	SFGMS (SEQ ID NO:78)	YISSSS FTIYYA DSVKG (SEQ ID NO:88)	EGGIT MVRGV SSYGM DV (SEQ ID NO:97)
26F2	HV-04	EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WISYISSSSFTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSFY LQMNSLRDEDTAVYF CAREGGITMVRGVSSYGM DVWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO:113)	SFGMS (SEQ ID NO:78)	YISSSS FTIYYA DSVKG (SEQ ID NO:88)	EGGIT MVRGV SSYGM DV (SEQ ID NO:97)
33B12	HV-05	EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSYISKSSFTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSFY LQMNSLRDEDTAV YYCAREGGLTMVRGVSSYGLDV WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:114)	SFGMS (SEQ ID NO:78)	YISKSS FTIYYA DSVKG (SEQ ID NO:89)	EGGLT MVRGV SSYGL DV (SEQ ID NO:96)
24G6	HV-06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV Y YCAKAYTPMAFFDYWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:115)	SYAMS (SEQ ID NO:77)	AISGSG GSTYY ADSVK G (SEQ ID NO:90)	AYTPM AFFDY (SEQ ID NO:98)
24A10	HV-07	EVQVLES GGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLE	NYAMS (SEQ ID	AISGSG GSTYY	GGWEL FY (SEQ

		WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKGGWELFYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:116)	NO:79)	ADSVK G (SEQ ID NO:90)	ID NO:99)
10E3	HV-08	EVQLVQSGAEVKKPGESLMISCK GSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGL EWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGVT ISADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YFCARRRQGIWGDALDIWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:117)	NYWIG (SEQ ID NO:80)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	RRQGI WGDAL DI (SEQ ID NO:100)
13E7 14C12	HV-09	EVQLVQSGAEVKKPGESLMISCK GSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YFCARRRQGIWGDALDFWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:118)	SYWIG (SEQ ID NO:81)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	RRQGI WGDAL DF (SEQ ID NO:101)
25F12	HV-10	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSSYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGNTNYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY YCARREGYYDILTGYHDAFDIWDQ GTMVTVFS (SEQ ID NO:119)	SYWWS (SEQ ID NO:82)	EINHSG NTNYN PSLKS (SEQ ID NO:92)	EGYYD ILTYH DAFDI (SEQ ID NO:102)
32E3	HV-11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSTLKASDTAIY YCARHDIIPAAPGAFDIWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:120)	SYWIG (SEQ ID NO:81)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	HDIIPA APGAF DI (SEQ ID NO:103)
24F4	HV-12	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGYTFSTSYWIGWVRQMPGKGLE WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAIY YCTRQAIAVTGLGGFDPWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:121)	SYWIG (SEQ ID NO:81)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QAIIV TGLGG FDP (SEQ ID NO:104)
16B8	HV-13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKSCK ASGYTFTNYGISWVRQAPGGGLE WMGWISAYNGNTNYAQLQGRV TMTTDTSTSTVYMELESLRSDDT AVYYCARRGYSYGSFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:122)	NYGIS (SEQ ID NO:83)	WISAY NGNTN YAQL QG (SEQ ID NO:93)	RGYSY GSFDY (SEQ ID NO:105)

4C5	HV-14	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGHSFTNYWIAWVRQMPGKGLE WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAV YFCARQRTFYDYDSSGYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:123)	NYWIA (SEQ ID NO:84)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFY YDSSG YFDY (SEQ ID NO:106)
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLE WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YFCARQRTFYDYDSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:124)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFY YDSSD YFDY (SEQ ID NO:107)
5E3	HV-16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCK ASGYTFTGYIHWVRQAPGLGLE WMGWINPYSGGT TSAQKFQGRV TMTRDTSISSAYMELSR LRSDDTA VYYCARDGGYLALYGT DVWGQ TTVTVSS (SEQ ID NO:125)	GYIHW (SEQ ID NO:86)	WINPY SGGTT SAQKF QG (SEQ ID NO:94)	DGGYL ALYGT DV (SEQ ID NO:108)
4G10	HV-17	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGYSFPSYWIAWVRQMPGKGLE WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTI SADKSISTAFLKWSSLKASDTAM YFCARQGIEVTGTGGLDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:126)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QGIEVT GTGGL DV (SEQ ID NO:109)

[00109] Как отмечалось выше, антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 может содержать одну или более CDR, представленных в **таблице A1** (CDR легкой цепи, т. е. CDRL) и **таблице A2** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH).

[00110] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит одну или более CDR легкой цепи, выбранных из (i) CDRL1, выбранной из SEQ ID NO:5-18, (ii) CDRL2, выбранной из SEQ ID NO:19-30, и (iii) CDRL3, выбранной из SEQ ID NO:31-45, и (iv) CDRL, указанной в (i), (ii) и (iii), которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более чем пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат одну или более CDR тяжелой цепи, выбранных из (i) CDRH1, выбранной из SEQ ID NO:77-86, (ii) CDRH2, выбранной из SEQ ID NO:87-94, и (iii) CDRH3, выбранной из SEQ ID NO:95-109, и (iv) CDRH, указанной в (i), (ii) и (iii), которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более чем пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты.

[00111] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вариантных форм CDR, перечисленных в **таблицах A1** и **A2**, каждая из которых характеризуется по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичностью последовательности с последовательностью CDR, перечисленной в **таблицах A1** и **A2**. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR, перечисленных в **таблицах A1** и **A2**, каждая из которых отличается не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами от CDR, перечисленных в этих таблицах.

[00112] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:5-18, или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:19-30, или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:31-45, или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:77-86, или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:87-94, или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:95-109, или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены.

[00113] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:5-18; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:19-30; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:31-45; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:77-86; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:87-94; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:95-109.

[00114] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:5, 19 и 31 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:6, 20 и 32 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:6, 21 и 33 соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:6, 20 и 33 соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:7, 22 и 34 соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:8, 22 и 35 соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:9, 22 и 36 соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:10,

23 и 37 соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:11, 23 и 38 соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:12, 24 и 39 соответственно; (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:13, 25 и 40 соответственно; (l) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:14, 26 и 41 соответственно; (m) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:15, 27 и 42 соответственно; (n) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно; (o) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:17, 29 и 44 соответственно, или (p) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:18, 30 и 45 соответственно.

[00115] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 по настоящему изобретению содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:77, 87 и 95 соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:78, 88 и 96 соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:78, 88 и 97 соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:78, 89 и 96 соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:77, 90 и 98 соответственно; (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:79, 90 и 99 соответственно; (g) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:80, 91 и 100 соответственно; (h) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 91 и 101 соответственно; (i) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:82, 92 и 102 соответственно; (j) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 91 и 103 соответственно; (k) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 91 и 104 соответственно; (l) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:83, 93 и 105 соответственно; (m) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:84, 91 и 106 соответственно; (n) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (o) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:86, 94 и 108 соответственно; или (p) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 109 соответственно.

[00116] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где

NO:14, 26 и 41 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:83, 93 и 105 соответственно;

(o) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:15, 27 и 42 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:84, 91 и 106 соответственно;

(p) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно;

(q) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:17, 29 и 44 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:86, 94 и 108 соответственно; или

(r) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:18, 30 и 45 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 109 соответственно.

[00117] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:10, 23 и 37 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:80, 91 и 100 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:10, 23 и 37 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 91 и 101 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:15, 27 и 42 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:84, 91 и 106 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:56, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:119. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:57, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:58, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:121. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:59, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:60, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:62, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:63, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:126. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:52, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:115.

[00119] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 может содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17 и LV-18, как показано в **таблице A1**, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16 и HV-17, как показано в **таблице A2**, и функциональные фрагменты, производные, мутеины и варианты этих вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи.

[00120] В некоторых вариантах осуществления каждую из вариабельных областей

легкой цепи, перечисленных в **таблице A1**, можно комбинировать с любой из переменных областей тяжелой цепи, перечисленных в **таблице A2**, с образованием связывающего домена, направленного против TREM2, антигенсвязывающих белков по настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают без ограничения LV-01 (SEQ ID NO:46) и HV-01 (SEQ ID NO:110); LV-02 (SEQ ID NO:47) и HV-02 (SEQ ID NO:111); LV-03 (SEQ ID NO:48) и HV-03 (SEQ ID NO:112); LV-04 (SEQ ID NO:49) и HV-04 (SEQ ID NO:113); LV-05 (SEQ ID NO:50) и HV-05 (SEQ ID NO:114); LV-06 (SEQ ID NO:51) и HV-01 (SEQ ID NO:110); LV-07 (SEQ ID NO:52) и HV-06 (SEQ ID NO:115); LV-08 (SEQ ID NO:53) и HV-07 (SEQ ID NO:116); LV-09 (SEQ ID NO:54) и HV-08 (SEQ ID NO:117); LV-10 (SEQ ID NO:55) и HV-09 (SEQ ID NO:118); LV-11 (SEQ ID NO:56) и HV-10 (SEQ ID NO:119); LV-12 (SEQ ID NO:57) и HV-11 (SEQ ID NO:120); LV-13 (SEQ ID NO:58) и HV-12 (SEQ ID NO:121); LV-14 (SEQ ID NO:59) и HV-13 (SEQ ID NO:122); LV-15 (SEQ ID NO:60) и HV-14 (SEQ ID NO:123); LV-16 (SEQ ID NO:61) и HV-15 (SEQ ID NO:124); LV-17 (SEQ ID NO:62) и HV-16 (SEQ ID NO:125) и LV-18 (SEQ ID NO:63) и HV-17 (SEQ ID NO:126).

[00121] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-09 (SEQ ID NO:54), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-08 (SEQ ID NO:117). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-10 (SEQ ID NO:55), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-09 (SEQ ID NO:118). В других вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-15 (SEQ ID NO:60), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-14 (SEQ ID NO:123). В еще других вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-16 (SEQ ID NO:61), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-15 (SEQ ID NO:124). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-17 (SEQ ID NO:62), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-16 (SEQ ID NO:125). В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-07 (SEQ ID NO:52), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-06 (SEQ ID NO:115).

[00122] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат переменную область легкой цепи, содержащую

последовательность смежных аминокислот, которая отличается от последовательности варибельной области легкой цепи в **таблице А1**, т. е. VL, выбранной из LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17 или LV-18, только по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотным остаткам, где каждое такое различие в последовательности независимо представляет собой либо делецию, вставку, либо замену одной аминокислоты, при этом делеции, вставки и/или замены приводят в результате к не более чем 15 аминокислотным изменениям по сравнению с вышеуказанными последовательностями варибельного домена. Варибельная область легкой цепи в некоторых антигенсвязывающих белках-агонистах TREM2 содержит последовательность аминокислот, которая характеризуется по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO:46-63 (т. е. варибельными областями легкой цепи в **таблице А1**). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:46-63. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:46-63. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:46-63. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:54. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:55. В еще одних вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:60. В еще других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:62. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:52.

[00123] В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат варибельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность смежных аминокислот, которая отличается от последовательности варибельной области тяжелой цепи в **таблице А2**, т. е. VH, выбранной из HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14,

HV-15, HV-16 или HV-17, только по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотным остаткам, где каждое такое различие в последовательности независимо представляет собой либо делецию, вставку, либо замену одной аминокислоты, при этом делеции, вставки и/или замены приводят в результате к не более чем 15 аминокислотным изменениям по сравнению с вышеуказанными последовательностями переменного домена. Переменная область тяжелой цепи в некоторых антигенсвязывающих белках-агонистах TREM2 содержит последовательность аминокислот, которая характеризуется по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO:110-126 (т. е. переменными областями тяжелой цепи в **таблице A2**). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:110-126. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:110-126. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:110-126. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:117. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:118. В еще одних вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:123. В еще других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:125. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:115.

[00124] В некоторых вариантах осуществления варианты антител к TREM2 можно получать посредством замены одной или более аминокислот в переменных областях легкой цепи или тяжелой цепи для устранения потенциальных участков неблагоприятных химических модификаций (например, изомеризации аспартата, дезамидирования аспарагина, окисления триптофана и метионина) или исправления нарушений ковариации (см., например, WO 2012/125495, которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Такие варианты могут характеризоваться

улучшенными биофизическими свойствами, свойствами экспрессии и/или стабильности по сравнению с исходным антителом. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи, содержащие одну или более аминокислотных замен, представленных в любой из **таблиц А3-А4** ниже.

[00125] В некоторых вариантах осуществления дополнительные варианты антител к TREM2, описанных в данном документе, можно создать посредством модуляции аффинности любого из антител к TREM2, описанных в данном документе. «Антитело с модулированной аффинностью» представляет собой антитело, которое содержит одну или более аминокислотных замен в своей последовательности вариабельной области легкой цепи и/или последовательности вариабельной области тяжелой цепи, которые обеспечивают повышение или снижение аффинности антитела по отношению к антигену-мишени по сравнению с исходным антителом, которое не содержит аминокислотных замен. Способы модуляции аффинности антител известны специалистам в данной области техники и могут включать мутагенез методом «прогулки» по CDR (Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), шаффлинг цепей (Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), использование мутационных штаммов *E. coli* (Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996), шаффлинг ДНК (Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 1997, 8:724-733), фаговый дисплей (Thompson et al., J. Mol. Biol., 1996, 256:7-88), методики ПЦР (Cramer, et al., Nature, 1998, 391:288-291) и другие стратегии мутагенеза (Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813, 1994; Schier et al., Gene 169:147-155, 1995; Yelton et al., J. Immunol. 155:1994-2004, 1995; Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9, 1995; и Hawkins et al., J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896). Способы модуляции аффинности обсуждаются в Hoogenboom, Trends in Biotechnology, 1995, 15:62-70, а также Vaughan *et al.*, Nature Biotechnology, 1998, 16:535-539. Одним из конкретных способов получения вариантов антител к TREM2 с модулированной аффинностью, описанных в данном документе, является использование мутагенезной библиотеки Fab на основе дрожжевого дисплея.

[00126] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, которая представляет собой вариант вариабельной области легкой цепи любого из антител к TREM2, описанных в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, на по меньшей мере 91% идентична, на по меньшей мере 92% идентична, на по меньшей мере 93% идентична, на по меньшей мере 94% идентична или на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:46-63. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 могут содержать вариабельную область легкой цепи из любого из сконструированных вариантов антитела к TREM2, представленных в **таблицах А3-А4** ниже.

[00127] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист

TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:54 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 85, 94 и/или 100. В некоторых таких вариантах осуществления мутация представляет собой V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:55 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 94 и/или 100. Такие мутации могут включать V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q или их комбинации. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:60 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 60, 92 и/или 93. Мутация в таких вариантах осуществления может быть выбрана из L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 56, 57, 92 и/или 93. В таких вариантах осуществления мутация может представлять собой N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинации. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A или их комбинации. В еще другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:62 с мутацией в аминокислотном положении 36, 46, 61 и/или 100. Такие мутации могут включать F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R или их комбинации. В конкретных вариантах осуществления мутация представляет собой F36Y, K61R, P100Q или их комбинации. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:52 с мутацией в аминокислотном положении 91, которая может быть выбрана из F91V, F91I, F91T, F91L или F91D. В одном варианте осуществления мутация представляет собой F91V.

[00128] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, которая представляет собой вариант вариабельной области тяжелой цепи из любого из антител к TREM2, описанных в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, на по меньшей мере 91% идентична, на по меньшей мере 92% идентична, на по меньшей мере 93%

идентична, на по меньшей мере 94% идентична или на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:110-126. Например, антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 могут содержать вариабельную область тяжелой цепи из любого из сконструированных вариантов антитела к TREM2, представленных в **таблицах А3-А4** ниже. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:117 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. В некоторых таких вариантах осуществления мутация представляет собой M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:118 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. Такие мутации могут включать M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T или их комбинации. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:123 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. Мутация в таких вариантах осуществления может быть выбрана из D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A или их комбинации. В еще другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:125 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 43, 76, 85, 99, 100 и/или 116. Такие мутации могут включать L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R или их комбинации. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой L43Q, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L или их комбинации. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:115

с мутацией в аминокислотном положении 62 и/или 63. В таких вариантах осуществления мутация может быть выбрана из D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой D62E, D62Q, S63A или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи из любого из вариантов антител к TREM2, представленных в **таблицах А3, А4, А4, А5, А6, А7 и А8**. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, на по меньшей мере 91% идентична, на по меньшей мере 92% идентична, на по меньшей мере 93% идентична, на по меньшей мере 94% идентична или на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:61, 153-162 и 295-300. В этих и других вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, на по меньшей мере 91% идентична, на по меньшей мере 92% идентична, на по меньшей мере 93% идентична, на по меньшей мере 94% идентична или на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:124, 180-190 и 307-312.

[00129] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:54 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 85, 94 и/или 100. Такие мутации могут включать V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:117 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. В определенных вариантах осуществления мутация выбрана из M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинаций.

[00130] В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:55 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 94 и/или 100. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинаций. В определенных вариантах осуществления мутация выбрана из V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q или их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:55 с одной или более мутациями, выбранными из

V64G, Q79E, S80P, W94Y и P100Q. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:118 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. Такие мутации могут включать M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В определенных вариантах осуществления мутация выбрана из M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T или их комбинаций.

[00131] В определенных других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:60 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 60, 92 и/или 93. Мутация может быть выбрана из L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:123 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций.

[00132] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 56, 57, 92 и/или 93. В определенных вариантах осуществления мутация выбрана из N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61 с одной или более мутациями, выбранными из N56S, D92E и S93A. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. Мутация может быть выбрана из D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124 с одной или более мутациями, выбранными из D55E, S56A, D57E, D105E и S106A.

[00133] В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист

TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:62 с мутацией в аминокислотном положении 36, 46, 61 и/или 100. В конкретных вариантах осуществления мутация выбрана из F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой F36Y, K61R, P100Q или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой S46L, P100Q или их комбинации. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:125 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 43, 76, 85, 99, 100 и/или 116. Мутация может быть выбрана из L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R или их комбинаций. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой L43Q, I76T, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L или их комбинации.

[00134] В еще других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:52 с мутацией в аминокислотном положении 91. Мутация может быть выбрана из F91V, F91I, F91T, F91L или F91D. В одном варианте осуществления мутация представляет собой F91V. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:115 с мутацией в аминокислотном положении 62 и/или 63. В конкретных вариантах осуществления мутация выбрана из D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из D62E, D62Q, S63A или их комбинаций.

Таблица А3. Сконструированные варианты антитела 10Е3

Положение в последовательности VL или последовательности VH 10Е3	Область	«Горячая точка»	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
<i>Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO:54)</i>				
64	FR3	Нарушитель ковариации	V	G, A
79	FR3	Нарушитель ковариации	Q	E, D
80	FR3	Нарушитель ковариации	S	P, A
85	FR3	Нарушитель ковариации	F	V, L, A, D, I, L, M, T
94	CDR3	Потенциальный сайт окисления триптофана	W	F, Y, S, T, A, H, I, Q

100	FR4	Нарушитель ковариации	P	R, Q, G
<i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:117)</i>				
19	FR1	Нарушитель ковариации	M	K, R, T, E, N, Q
55-56	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, NS, DQ, TS, DV
57-58	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
104	CDR3	Потенциальный сайт окисления триптофана	W	F, Y, T, S, A, H, I, Q

Таблица А4. Сконструированные варианты антитела 13E7

Положение в последовательности VL или последовательности VH 13E7	Область	«Горячая точка»	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
<i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO:55)</i>				
64	FR3	Нарушитель ковариации	V	G, A
79	FR3	Нарушитель ковариации	Q	E, D
80	FR3	Нарушитель ковариации	S	P, A
94	CDR3	Потенциальный сайт окисления триптофана	W	F, Y, S, T, A, H, I, Q
100	FR4	Нарушитель ковариации	P	R, Q, G
<i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:118)</i>				
19	FR1	Нарушитель ковариации	M	K, R, T, E, N, Q
55-56	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, NS, TS, DV
57-58	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
104	CDR3	Потенциальный сайт окисления триптофана	W	F, Y, T, S, A, H, I, Q

Таблица А5. Сконструированные варианты антитела 4С5

Положение в последовательности VL или последовательности VH 4С5	Область	«Горячая точка»	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
<i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO:60)</i>				
60	FR3	Нарушитель ковариации	L	S, P, D, A
92-93	CDR3	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DN, DQ, TS, NS, DV
<i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:123)</i>				
27	FR1	Нарушитель ковариации	H	Y, D, F, N
55-56	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS
57-58	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
105-106	CDR3	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS, GT

Таблица А6. Сконструированные варианты антитела 6Е7

Положение в последовательности VL или последовательности VH 6Е7	Область	«Горячая точка»	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
<i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO:61)</i>				
56-57	Граница CDR2/FR3	Потенциальный сайт дезамидирования	NG	SG, TG, QG, NA, EG, NV
92-93	CDR3	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DN, DQ, DV, TS, NS
<i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:124)</i>				
55-56	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS
57-58	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
105-106	CDR3	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS, GT

Таблица А7. Сконструированные варианты антитела 5Е3

Положение в последовательности VL или последовательности VH 5E3	Область	«Горячая точка»	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
<i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO:62)</i>				
36	FR2	Нарушитель консенсуса	F	Y
46	FR2	Нарушитель ковариации	S	L, R, V, F
61	FR3	Нарушитель консенсуса	K	R
100	FR4	Нарушитель ковариации	P	Q, G, R
<i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:125)</i>				
43	FR2	Нарушитель ковариации	L	Q, K, H
76	FR3	Нарушитель ковариации	I	T
85	FR3	Нарушитель ковариации	R	S, G, N, D
99-100	CDR3	Потенциальный сайт изомеризации	DG	EG, DA, DY, DV, QG, SG, TG
116	FR4	Нарушитель ковариации	T	L, M, P, R

Таблица А8. Сконструированные варианты антитела 24G6

Положение в последовательности VL или последовательности VH 24G6	Область	«Горячая точка»	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
<i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO:52)</i>				
91	FR3	Нарушитель ковариации	F	V, I, T, L, D
<i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO:115)</i>				
62-63	CDR2	Потенциальный сайт изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, TS, DV, NS

[00135] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат одну или более CDR варианта антител к TREM2, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 могут содержать одну или более CDR вариантов антител к TREM2, представленных в **таблицах А10, А11, А12, А13 и А14** ниже.

[00136] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи и/или переменную область тяжелой цепи из варианта антитела 6E7 с модулированной аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат переменную область легкой цепи и/или переменную область тяжелой цепи, содержащие одну или более аминокислотных замен, представленных в **таблице А9** ниже.

Таблица А9. Варианты антитела 6E7 с модулированной аффинностью

ID варианта Ab	Замены по отношению к последовательности VH 6E7 (SEQ ID NO:124)			Замены по отношению к последовательности VL 6E7 (SEQ ID NO:61)			Сигнал связывания (кратность по сравнению с исходным антителом 6E7)			
	FR1-CDR 1 HC	CDR 2 HC	CDR 3 HC	CDR1 LC	CDR 2 LC	CDR 3 LC	1-й скрининг, 110 нМ или 10 нМ ^a	2-й скрининг, 2 нМ	2-й скрининг, 10 нМ	2-й скрининг, 100 нМ
V1	Y32S		Q99S		Q55T	F94Y	1,68	1,29	1,92	
V2	Y27S	S56G	Q99S		L54R	S93R	2,55	2,23	2,90	
V3	T30A	G66D	Q99G		L54R	S93R	1,97	1,95	2,24	
V4	T30G	Y60V	Q99S		S53R	F94Y	6,00	5,88	5,51	
V5		I50T				F94H	2,73	1,25	2,84	
V6	Y32M						0,20*			0,56
V7	Y32E						0,11*			0,32
V8		R59K					0,28*			0,77
V9			T101G				0,67*			0,54
V10					A50S		0,76*			0,70
V11						D92A	0,79*			0,42
V12	S28E	T58V	Q99G		N56R		2,29	1,04	2,58	
V13	T30G	P62A	Q99G		N56G	F94M	1,31	1,15	1,35	
V14	T30G	S56Q	Q99G		S53R		4,71	2,57	4,64	
V15	T30A	I50T	Q99S		S53W	F94Y	5,23	4,72	4,78	
V16	F29M	S56G	Q99S		S53N		4,01	3,57	4,04	
V17	T30G		Q99S		L54R	F94S	5,37	4,22	5,51	
V18	W33H						0,17*			0,42
V19	Y32S						0,59*			0,48
V20		I50R					0,18*			0,52

V21			Y109 F				0,76*			0,68
V22					A50R		0,30*			0,71
V23						R96L	0,40*			0,40
V24		T58V	Q99S		N56K	R96H	2,64	1,42	2,90	
V25	T30G	I50L	Q99S		Q55A	F94M	4,23	3,15	4,70	
V26	A35G	I50T	F102 M, Y112 A		N56R	F94Y	3,57	2,83	3,47	
V27		S61A	Q99S		N56R		5,50	5,67	5,69	
V28	T30Q	I50T	Y103 F		N56S	F94L	3,08	2,63	3,61	
V29	T30K						1,53	0,84	1,67	
V30	Y27S						0,79*			0,72
V31		D57E					0,61*			0,73
V32		P62N					0,82*			0,89
V33			Y104 G				0,23*			0,34
V34					N56D		0,34*			1,02
V35						D92Y	0,21*			0,29
V36	I34L		Q99S		L54R	F94Y	3,38	4,00	3,44	
V37	F29H	Q65A	Q99S		N56 W	F94Y	3,46	3,69	3,49	
V38	T30G	T58V			L54R	F94H	4,34	3,44	4,36	
V39	T30G	S61N	Q99G		Q55V	F94S	6,15	5,11	5,81	
V40	T30G	T58V	F110 S		N56L	S93R	4,48	3,41	4,16	
V41		I50T					1,74	0,58	1,72	
V42	Y32A						0,45*			0,41
V43		D57G					0,20*			0,33
V44		G54S					0,65*			0,52
V45				W32F			0,43*			0,53
V46					S53T		0,83*			0,96
V47						R96M	0,42*			0,47
V48	T30G	T58V	Q99 M		N56T	F94L	2,42	2,30	2,54	
V49	T30N	I50T, Y60L	Q99S		L54R	F94Y	6,51	5,02	6,58	
V50	T30G	I50V	F110		L54R	F94L	4,10	3,39	4,16	

			L							
V51		T58V	Q99G , Y112 N		L54R		2,81	1,83	3,18	
V52	T30E		Q99G		N56R	S93R	3,00	1,78	3,09	
V53		S63H					1,25	0,66	1,17	
V54	Y32Q						0,55*			0,54
V55		R59I, F64H					0,24*			0,66
V56		S61Q					0,23*			0,59
V57				R24A			0,84*			0,85
V58					A50K		0,28*			0,68
V59						Q89 M	0,19*			0,60
V60	S28H	T58V	F110 S		N56R	Q89G	3,26	3,35	3,63	
V61	T30S	S61N	Q99G		Q55V	F94L	5,08	3,63	5,22	
V62	T30G	S61A	D108 G		N56R	Q89G	2,49	1,87	2,89	
V63	T30R		Q99S		N56R	S93R	3,76	4,91	3,71	
V64	T30Q		Q99G		Q55A	F94Y	5,41	4,88	5,48	
V65			Q99S				2,05	1,29	2,75	
V66	Y27T						0,25*			0,74
V67		I50M					0,80*			0,84
V68			Y103 R				0,44*			0,43
V69				W32Y			0,41*			0,40
V70					S52G		0,79*			0,84
V71						F94E	0,37*			0,48
V72	A35G		Q99G		Q55V	F94Y	3,64	2,50	4,01	
V73	T30G	S63G	Q99G		L54R	F94Y	5,12	4,17	5,44	
V74	T30A	T58V	Q99G		N56L		3,94	2,54	4,01	
V75			Q99G		N56A	F94Y	4,64	3,74	4,52	
V76	T30G	S63E	F110 S		N56K		4,57	4,34	4,93	
V77					L54R		1,43	0,83	1,38	
V78	S28R						0,86*			1,11
V79		R59N					0,70*			0,52
V80			T101				0,59*			0,50

			N							
V81				W32L			0,17*			0,23
V82					A51G		0,30*			0,79
V83						D92V	0,20*			0,29
V84	S28G		F110 S		A50G		1,44	1,45	1,62	
V85	T30R	I50T	Q99S		L54R		5,41	5,41	5,37	
V86	T30G , I34L	Q65E	Q99S		L54R		4,80	5,17	5,02	
V87	T30R	T58V , S63D	Q99S		N56 W		3,84	4,86	3,93	
V88	T30G				S53R, N56R	F94S	4,92	5,57	5,30	
V89						F94H	1,33	0,94	1,46	
V90	Y32E			S31R			0,33*			0,36
V91		G54D					0,25*			0,61
V92			Y103 H				0,22*			0,65
V93				S31G			0,35*			1,05
V94					S52A		0,31*			0,87

[00137] Значения сигнала связывания, отмеченные с помощью *, были получены при концентрации Ab, составляющей 110 нМ, тогда как остальные значения в колонке были получены при концентрации Ab, составляющей 10 нМ.

[00138] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 24, 31, 50, 52, 54, 56, 89, 92, 93, 94 и/или 96. В определенных вариантах осуществления мутация выбрана из R24A, S31R, A50S, A50G, S52G, L54R, N56K, N56R, N56L, N56T, Q89G, D92V, S93R, F94Y, F94L, R96H, R96L или их комбинаций. В этих и других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 28, 30, 32, 50, 54, 58, 60, 61, 63, 66, 99, 101, 103, 104 и/или 110. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из Y27S, S28G, S28H, T30N, T30G, T30E, T30A, Y32E, I50T, G54S, T58V, Y60L, S61A, S63G, S63E, G66D, Q99G, Q99S, Q99M, T101G, Y103R, Y104G, F110S или их комбинаций. Аминокислотные последовательности для переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи и ассоциированные CDR иллюстративных вариантов антитела 6E7 с улучшенной аффинностью представлены ниже в **таблицах А7** и **А8** соответственно. Аминокислотные последовательности для переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи и

ассоциированные CDR иллюстративных вариантов антитела 6E7 со сниженной аффинностью представлены ниже в **таблицах A10** и **A11** соответственно. Соответствующие последовательности для антитела 6E7 приведены для сравнения.

Таблица A10. Аминокислотные последовательности переменных областей легкой цепи для антител TREM2 с улучшенной аффинностью

ID варианта Аб	Группа VL	Аминокислотная последовательность VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQNGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISSLQPED FATYFCQQADSFPRTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:61)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ N (SEQ ID NO:28)	QQADSF PRT (SEQ ID NO:43)
V3	LV-101	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSRQNGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISSLQPED FATYFCQQADRFPRTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:153)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSRQ N (SEQ ID NO:143)	QQADRF PRT (SEQ ID NO:148)
V24	LV-102	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQKGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISSLQPED FATYFCQQADSFPHTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:154)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ K (SEQ ID NO:144)	QQADSF PHT (SEQ ID NO:149)
V27	LV-103	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQRGVPSRFGSGS SGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCQQADSFPRTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:155)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ R (SEQ ID NO:145)	QQADSF PRT (SEQ ID NO:43)
V40	LV-104	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQLGVPSRFGSGS	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ L (SEQ ID NO:146)	QQADRF PRT (SEQ ID NO:148)

		SGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCQQADRFPRTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:156)			
V48	LV-105	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQTGVPSRFGSG SGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCQQADSLPRTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:157)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ T (SEQ ID NO:26)	QQADSL PRT (SEQ ID NO:150)
V49 V73	LV-106	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSRQNGVPSRFGSG GSGTDFTLTISSLQPED FATYFCQQADSYPRTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:158)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSRQ N (SEQ ID NO:143)	QQADSY PRT (SEQ ID NO:151)
V52	LV-107	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQRGVPSRFGSG SGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCQQADRFPRTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:159)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ R (SEQ ID NO:145)	QQADRF PRT (SEQ ID NO:148)
V60	LV-108	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQRGVPSRFGSG SGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCGQADSFPRTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:160)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ R (SEQ ID NO:145)	GQADSF PRT (SEQ ID NO:152)
V76	LV-109	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITICRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQKGVPSRFGSG GSGRDFTLTISSLQPED FATYFCQQADSFPRTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:161)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO:16)	AASSLQ K (SEQ ID NO:144)	QQADSF PRT (SEQ ID NO:43)
V84	LV-110	DIQMTQSPSSVSASVG	RASQGISS	GASSLQ	QQADSF

		DRVTITCRASQGISSWL AWYQQKPGKAPKLLIY GASSLQNGVPSRFGS GSGTDFTLTISSLQPED FATYFCQQADSFPRTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:162)	WLA (SEQ ID NO:16)	N (SEQ ID NO:147)	PRT (SEQ ID NO:43)
--	--	---	-----------------------	----------------------	-----------------------

Таблица A11. Аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой цепи для антител TREM2 с улучшенной аффинностью

ID варианта Ab	Группа VH	Аминокислотная последовательность VH	Граница FR1/ CDRH1	CDRH1	CDRH2	CDRH3
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFTSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSP PSFQGGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYFD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:124)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYSP SFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFY DSSDYF DY (SEQ ID NO:107)
V3	HV-101	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFASYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSP PSFQDQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARG RTFYDSSDYFD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:180)	YSFA (SEQ ID NO:164)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYSP SFQD (SEQ ID NO:170)	GRTFY DSSDYF DY (SEQ ID NO:176)

V24	HV-102	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFTSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DVRYS PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARS RTFYDSSDYFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:181)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DVRYS SFQG (SEQ ID NO:171)	SRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:177)
V27	HV-103	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFTSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYA PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCVRS RTFYDSSDYFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:182)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYA SFQG (SEQ ID NO:172)	SRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:177)
V40	HV-104	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFGSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DVRYS PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYSD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:183)	YSFG (SEQ ID NO:165)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DVRYS SFQG (SEQ ID NO:171)	QRTFYY DSSDYS DY (SEQ ID NO:178)

V48	HV-105	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFGSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDVRYSS PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCAR MRTFYYDSSDYF DYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:184)	YSFG (SEQ ID NO:165)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DVRYS SFQG (SEQ ID NO:171)	MRTFY YDSSDY FDY (SEQ ID NO:179)
V49	HV-106	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFNSYWIAWV RQMPGKGLEWM GTIYPGDS DTRLSS PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARS RTFYYDSSDYFD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:185)	YSFN (SEQ ID NO:166)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	TIYPGD SDTRLSS PSFQG (SEQ ID NO:173)	SRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:177)
V52	HV-107	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFESYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSS PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARG RTFYYDSSDYFD YWGQGLVTVSS	YSFE (SEQ ID NO:167)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYSP SFQG (SEQ ID NO:91)	GRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:176)

		(SEQ ID NO:186)				
V60	HV-108	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYHFTSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDVRY PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYSD YWGQGLTVSS (SEQ ID NO:187)	YHFT (SEQ ID NO:168)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DVRYS SFQG (SEQ ID NO:171)	QRIFY DSSDY DY (SEQ ID NO:178)
V73	HV-109	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFGSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGSDTRY PGFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSL KASDTAMYFCAR GRIFYDSSDYF DYWGQGLTV SS (SEQ ID NO:188)	YSFG (SEQ ID NO:165)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYSP GFQG (SEQ ID NO:174)	GRIFY DSSDY DY (SEQ ID NO:176)
V76	HV-110	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFGSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGSDTRY PEFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYSD	YSFG (SEQ ID NO:165)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYSP EFQG (SEQ ID NO:175)	QRIFY DSSDY DY (SEQ ID NO:178)

		YWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:189)				
V84	HV-111	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYGFTSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSP PSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYSD YWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:190)	YGFT (SEQ ID NO:169)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGDS DTRYSP SFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFY DSSDY DY (SEQ ID NO:178)

[00139] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению могут содержать одну или более CDR из вариантов с улучшенной аффинностью, представленных в **таблице A10** (CDR легкой цепи, т. е. CDRL) и **таблице A11** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDR, полученную из вариантов с улучшенной аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL2 $X_1ASSX_2QX_3$ (SEQ ID NO:139), где X_1 представляет собой A или G; X_2 представляет собой L или R; и X_3 представляет собой N, K, R, L или T. В другом варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL3 $X_1QADX_2X_3PX_4T$ (SEQ ID NO:140), где X_1 представляет собой Q или G; X_2 представляет собой S или R; X_3 представляет собой F, L или Y; и X_4 представляет собой R или H. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH2 $X_1IYPGDSDX_2RX_3X_4PX_5FQX_6$ (SEQ ID NO:141), где X_1 представляет собой I или T; X_2 представляет собой T или V; X_3 представляет собой Y или L; X_4 представляет собой S или A; X_5 представляет собой S, G или E; и X_6 представляет собой G или D. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH3 $X_1RTFYDSSDYX_2DY$ (SEQ ID NO:142), где X_1 представляет собой Q, G, S или M; и X_2 представляет собой F или S.

[00140] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную

область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарности области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность под SEQ ID NO:16, CDRL2 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:139, CDRL3 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:140, CDRH1 содержит последовательность под SEQ ID NO:85, CDRH2 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:141, и CDRH3 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:142.

[00141] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит CDRL1, содержащую последовательность под SEQ ID NO:16; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:26 и 143-147; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:43 и 148-152; CDRH1, содержащую последовательность под SEQ ID NO:85; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:91 и 170-175; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:176-179.

[00142] В конкретных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 143 и 148 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 144 и 149 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 145 и 43 соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 146 и 148 соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 26 и 150 соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 143 и 151 соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 145 и 148 соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 145 и 152 соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 144 и 43 соответственно; или (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 147 и 43 соответственно.

[00143] В родственных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 170 и 176 соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 171 и 177 соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 172 и 177 соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 171 и 178 соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под

SEQ ID NO:85, 171 и 179 соответственно; (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 173 и 177 соответственно; (g) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 176 соответственно; (h) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 174 и 176 соответственно; (i) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 175 и 178 соответственно; или (j) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 178 соответственно.

[00144] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 143 и 148 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 170 и 176 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 144 и 149 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 171 и 177 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 145 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 172 и 177 соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 146 и 148 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 171 и 178 соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 26 и 150 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 171 и 179 соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 143 и 151 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 173 и 177 соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 145 и 148 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 176 соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 145 и 152 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 171 и 178 соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 143 и 151 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 174 и 176 соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 144 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 175 и 178 соответственно; или (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 147 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются

последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 178 соответственно.

[00145] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению могут содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-101, LV-102, LV-103, LV-104, LV-105, LV-106, LV-107, LV-108, LV-109 и LV-110, как показано в **таблице A10**, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-101, HV-102, HV-103, HV-104, HV-105, HV-106, HV-107, HV-108, HV-109, HV-110 и HV-111, как показано в **таблице A11**, или последовательности, которые на по меньшей мере 80% идентичны, по меньшей мере 85% идентичны, по меньшей мере 90% идентичны или по меньшей мере 95% идентичны любой из последовательностей в **таблицах A10** и **A11**. Например, в некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую (i) последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:153-162, (ii) последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:153-162, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO:153-162. В родственных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую (i) последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:180-190, (ii) последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:180-190, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO:180-190.

[00146] Каждую из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в **таблице A10**, можно комбинировать с любой из вариабельных областей тяжелой цепи, перечисленных в **таблице A11**, с образованием связывающего домена, направленного против TREM2, антигенсвязывающих белков по настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают без ограничения LV-101 (SEQ ID NO:153) и HV-101 (SEQ ID NO:180); LV-102 (SEQ ID NO:154) и HV-102 (SEQ ID NO:181); LV-103 (SEQ ID NO:155) и HV-103 (SEQ ID NO:182); LV-104 (SEQ ID NO:156) и HV-104 (SEQ ID NO:183); LV-105 (SEQ ID NO:157) и HV-105 (SEQ ID NO:184); LV-106 (SEQ ID NO:158) и HV-106 (SEQ ID NO:185); LV-107 (SEQ ID NO:159) и HV-107 (SEQ ID NO:186); LV-108 (SEQ ID NO:160) и HV-108 (SEQ ID NO:187); LV-109 (SEQ ID NO:161) и HV-109 (SEQ ID NO:188); LV-110 (SEQ ID NO:162) и HV-110 (SEQ ID NO:189) и LV-111 (SEQ ID NO:163) и HV-111 (SEQ ID NO:190).

Таблица A12. Аминокислотные последовательности вариабельных областей легкой цепи для антител TREM2 со сниженной аффинностью

ID варианта Ab	Группа VL	Аминокислотная последовательность VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
6E7	LV-	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL	RASQGI SSWLA	AASSL QN	QQADS FPRT

	16	IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:61)	(SEQ ID NO:16)	(SEQ ID NO:28)	(SEQ ID NO:43)
V9 V30 V33 V44 V68	LV- 16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:61)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO:16)	AASSL QN (SEQ ID NO:28)	QQADS FPRT (SEQ ID NO:43)
V10	LV- 201	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYSASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:295)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO:16)	SASSLQ N (SEQ ID NO:292)	QQADS FPRT (SEQ ID NO:43)
V23	LV- 202	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPL TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:296)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO:16)	AASSL QN (SEQ ID NO:28)	QQADS FPLT (SEQ ID NO:294)
V57	LV- 203	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICA ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:297)	AASQGI SSWLA (SEQ ID NO:290)	AASSL QN (SEQ ID NO:28)	QQADS FPRT (SEQ ID NO:43)
V70	LV- 204	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAAGSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:298)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO:16)	AAGSL QN (SEQ ID NO:293)	QQADS FPRT (SEQ ID NO:43)
V83	LV- 205	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQAVSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:299)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO:16)	AASSL QN (SEQ ID NO:28)	QQA VS FPRT (SEQ ID NO:271)
V90	LV- 206	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR	RASQGI SRWLA (SEQ ID	AASSL QN (SEQ ID	QQADS FPRT (SEQ ID

		TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:300)	NO:291)	NO:28)	NO:43)
--	--	-----------------------------	---------	--------	--------

Таблица А13. Аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой цепи для антител TREM2 со сниженной аффинностью

ID варианта Ab	Группа VH	Аминокислотная последовательность VH	Граница FR1/CDRH1	CDRH1	CDRH2	CDRH3
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IAWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFYYDSSDYFDYWGG GTLVTVSS (SEQ ID NO:124)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:107)
V9	HV-201	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IAWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RGFYYDSSDYFDYWGG GTLVTVSS (SEQ ID NO:307)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRGFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:304)
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IAWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFYYDSSDYFDYWGG GTLVTVSS (SEQ ID NO:124)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:107)
V30	HV-202	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGSSFTSYWI AWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFYYDSSDYFDYWGG	SSFT (SEQ ID NO:301)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRTFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:107)

		GTLVTVSS (SEQ ID NO:308)				
V33	HV-203	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IAWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFYGDSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:309)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRIFYG DSSDYF DY (SEQ ID NO:305)
V44	HV-204	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IAWVRQMPGKGLEWM GIIYPSDSDTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:310)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPSD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:303)	QRIFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:107)
V68	HV-205	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IAWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFRYDSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:311)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRIFYR DSSDYF DY (SEQ ID NO:306)
V90	HV-206	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSEWI AWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:312)	YSFT (SEQ ID NO:163)	SEWIA (SEQ ID NO:302)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO:91)	QRIFYY DSSDYF DY (SEQ ID NO:107)

[00147] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению могут содержать одну или более CDR из вариантов со сниженной аффинностью, представленных в **таблице А12** (CDR легкой цепи,

т. е. CDRL) и **таблице A13** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDR, полученную из вариантов со сниженной аффинностью. Например, в одном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL1 $X_1ASQGISX_2WLA$ (SEQ ID NO:284), где X_1 представляет собой R или A; и X_2 представляет собой S или R. В другом варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL2 X_1AX_2SLQN (SEQ ID NO:285), где X_1 представляет собой A или S; и X_2 представляет собой S или G. В другом варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL3 $QQAX_1SFPX_2T$ (SEQ ID NO:286), где X_1 представляет собой D или V; и X_2 представляет собой R или L. В другом варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH1 SX_1WIA (SEQ ID NO:287), где X_1 представляет собой Y или E. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH2 $IIYPX_1DSDTRYSPSFQG$ (SEQ ID NO:288), где X_1 представляет собой G или S. В еще другом варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH3 $QRX_1FX_2X_3DSSDYFDY$ (SEQ ID NO:289), где X_1 представляет собой T или G; X_2 представляет собой Y или R; и X_3 представляет собой Y или G. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность под SEQ ID NO:284, CDRL2 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:285, CDRL3 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:286, CDRH1 содержит последовательность под SEQ ID NO:287, CDRH2 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:288, и CDRH3 содержит консенсусную последовательность под SEQ ID NO:289.

[00148] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:16, 290 и 291; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:28, 292 и 293; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:43, 294 и 271; CDRH1, содержащую последовательность под SEQ ID NO:85 или SEQ ID NO:302; CDRH2, содержащую последовательность под SEQ ID NO:91 или SEQ ID NO:303; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:107 и 304-306.

[00149] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3

характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 292 и 43 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 294 соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:290, 28 и 43 соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 293 и 43 соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 271 соответственно; или (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:291, 28 и 43 соответственно.

[00150] В родственных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 304 соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 305 соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 303 и 107 соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 306 соответственно; или (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:302, 91 и 107 соответственно.

[00151] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 304 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 292 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 294 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 305 соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 303 и 107 соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются

последовательностями под SEQ ID NO:290, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 306 соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 293 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 28 и 271 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 91 и 107 соответственно; или (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:291, 28 и 43 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:302, 91 и 107 соответственно.

[00152] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению могут содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-16, LV-201, LV-202, LV-203, LV-204, LV-205 и LV-206, как показано в **таблице A12**, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-15, HV-201, HV-202, HV-203, HV-204, HV-205 и HV-206, как показано в **таблице A13**, или последовательности, которые на по меньшей мере 80% идентичны, по меньшей мере 85% идентичны, по меньшей мере 90% идентичны или по меньшей мере 95% идентичны любой из последовательностей в **таблицах A12** и **A13**. Например, в определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую (i) последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:61 и 295-300, (ii) последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:61 и 295-300, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO:61 и 295-300. В родственных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую (i) последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:124 и 307-312, (ii) последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:124 и 307-312, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO:124 и 307-312.

[00153] В некоторых вариантах осуществления каждую из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в **таблице A12**, можно комбинировать с любой из вариабельных областей тяжелой цепи, перечисленных в **таблице A13**, с образованием связывающего домена, направленного против TREM2, антигенсвязывающих белков по настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают без ограничения LV-16 (SEQ ID NO:61) и HV-201 (SEQ ID NO:307); LV-201 (SEQ ID NO:295) и HV-15 (SEQ ID NO:124); LV-202 (SEQ ID NO:296) и HV-15 (SEQ ID NO:124); LV-16 (SEQ ID NO:61) и HV-202 (SEQ ID NO:308); LV-16 (SEQ ID NO:61) и HV-203 (SEQ ID NO:309); LV-16 (SEQ ID

NO:61) и HV-204 (SEQ ID NO:310); LV-203 (SEQ ID NO:297) и HV-15 (SEQ ID NO:124); LV-16 (SEQ ID NO:61) и HV-205 (SEQ ID NO:311); LV-204 (SEQ ID NO:298) и HV-15 (SEQ ID NO:124); LV-205 (SEQ ID NO:299) и HV-15 (SEQ ID NO:124) и LV-206 (SEQ ID NO:300) и HV-206 (SEQ ID NO:312).

[00154] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат одну или более CDR вариантов антител к TREM2, представленных в **таблице A14**. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи из вариантов антител к TREM2, представленных в **таблице A14**.

Таблица A14. Иллюстративные аминокислотные последовательности переменных областей сконструированных антител

ID Ab	Переменная область LC	CDRL1	CDRL2	CDRL3
24G6 (SST28347 и SST204812)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPL TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:326)	KSSQSVL YSSNNK HFLA (SEQ ID NO:8)	WASTR ES (SEQ ID NO:22)	QQYYS TPLT (SEQ ID NO:35)
6E7 (SST29857)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRAS QGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADAFPRFTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO:328)	RASQGIS SWLA (SEQ ID NO:16)	AASSL QS (SEQ ID NO:369)	QQADA FPRT (SEQ ID NO:370)
13E7 (SST202443)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWFQQKPGQAPRLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTK VDIK (SEQ ID NO:330)	RASQSVS SNLA (SEQ ID NO:10)	GASTR AT (SEQ ID NO:23)	LQDNN FPPT (SEQ ID NO:372)
5E3 (SST29825)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRAS QGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYSTYPFTFGQGTK VDIK (SEQ ID NO:332)	RASQGIS NYLA (SEQ ID NO:17)	AASSL QS (SEQ ID NO:29)	QQYST YPFT (SEQ ID NO:44)
ID Ab	Переменная область HC	CDRH1	CDRH2	CDRH3
24G6 (SST28347 и SST204812)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKA YTPMAFFDYWGQGLTVVSS (SEQ	SYAMS (SEQ ID NO:77)	AISGSG GSTYY AESVK G (SEQ ID	AYTPM AFFDY (SEQ ID NO:98)

	ID NO:327)		NO:368)	
6E7 (SST29857)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDADARYSPSFQGVQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQ RTFYDSSDYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:329)	SYWIA (SEQ ID NO:85)	IIYPGD ADARY SPSFQG (SEQ ID NO:371)	QRTFY YDSSD YFDY (SEQ ID NO:107)
13E7 (SST202443)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDADARYSPSFQGVQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARR RQGIFGDALDFWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:331)	SYWIG (SEQ ID NO:81)	IIYPGD ADARY SPSFQG (SEQ ID NO:373)	RRQGF GDALD F (SEQ ID NO:374)
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWM GWINPYSGGTTSAQKFQGRVTMTR DTSTSSAYMELSRLLSDDTAVYYCA RDAGYLALYGTDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:333)	GYYIH (SEQ ID NO:86)	WINPY SGGTT SAQKF QG (SEQ ID NO:94)	DAGYL ALYGT DV (SEQ ID NO:375)

[00155] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 369 и 370 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:10, 23 и 372 соответственно; или (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:6, 21 и 33 соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:6, 20 и 33 соответственно.

[00156] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:77, 368 и 98 соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 371 и 107 соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 373 и 374 соответственно; или (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:86, 94 и 375 соответственно.

[00157] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:8,

22 и 35 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:77, 368 и 98 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:16, 369 и 370 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:85, 371 и 107 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:10, 23 и 372 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 373 и 374 соответственно; или (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:17, 29 и 44 соответственно, а CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:86, 94 и 375 соответственно.

[00158] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:10, 23 и 372 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 характеризуются последовательностями под SEQ ID NO:81, 373 и 374 соответственно.

[00159] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего CDRL1, CDRL2 и CDRL3, характеризующиеся последовательностями под SEQ ID NO:10, 23 и 372 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, характеризующиеся последовательностями под SEQ ID NO:81, 373 и 374 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело является человеческим. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит (a) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:326, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:327; (b) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:328, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:329; (c) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:330, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:331; или (d) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:332, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:333.

[00160] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:330, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:331.

[00161] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALS у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:330, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:331. В определенных вариантах осуществления антитело является человеческим.

[00162] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, состоящую из или состоящую по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:326, 328, 330 или 332. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, состоящую из или состоящую по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:327, 329, 331 или 333. В конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, при этом переменная область легкой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:326, а переменная область тяжелой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:327. В конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, при этом переменная область легкой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:328, а переменная область тяжелой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:329. В конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, при этом переменная область легкой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:330, а переменная область тяжелой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:331. В конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, при этом переменная область легкой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:332, а переменная область тяжелой цепи состоит из или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:333.

[00163] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи, раскрытых в **таблицах A1, A10, A12 и A14**, и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в **таблицах A2, A11, A13 и 3E**, может быть присоединена к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным

областям тяжелой цепи (EN2) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

[00164] В некоторых вариантах осуществления иллюстративное антитело-агонист TREM2, содержащее переменную область легкой цепи с константным доменом легкой цепи и переменную область тяжелой цепи с константной областью тяжелой цепи, раскрыто в таблице A15.

Таблица A15. Аминокислотные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи иллюстративных антител

ID Ab		Последовательность
24G6 (SST28347)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLES GGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAES VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQD WLNKKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:335)
24G6 (SST204812)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLES GGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAES VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS

		NFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:336)
6E7 (SST29857)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADAFPRTFGQGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:337)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYSP SFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYD SSDYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKCCVECPAP PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO:338)
13E7 (SST202443)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:339)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYSP SFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIFG DALDFWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNPKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO:340)
5E3 (SST29825)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGS

		GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPFTFGQGTKVDIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLISKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:341)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFTGYYIHVVRQAPGQGLEWMGWINPYSGGTSA QKFQGRVTMTRDTSTSSAYMELSRRLSDDTAVYYCARDAGYL ALYGTDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWFYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO:342)
24G6-1 (SST28347-1)	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQYYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDYSLSSSTLTLISKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:2768)
	HC	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWFYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2769)
24G6-1 (SST28347-1)	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQYYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDYSLSSSTLTLISKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:2768)
	HC	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTKVERKCCVECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

		CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:2770)
6E7-1 (SST29857-1)	LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFC QQADAFPRFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2771)
	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYFCARQRTFYDSSDYFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVKCCVECPPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYG STYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:2772)
13E7-1 (SST202443-1)	LC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQA PRLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCL QDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2773)
	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:2774)
5E3-1 (SST29825-1)	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNYLAWYQQKPGKA PKSLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYSTYPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2775)

	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYIHWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGGTSAQKFQGRVTMTRDTSTSSAYMELS RLRSDDTAVYYCARDAGYLALYGTDVWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSN TKVDKTVERKCCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:2776)
Вариант 13E7	LC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSTEFTLTISSLQPEDFAVYYCL QDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2777)
	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2778)

[00165] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:335. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:336. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:337, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:338. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:339, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:340. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:341, и тяжелую цепь, содержащую последовательность

пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2768, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2769. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2768, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2770. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2771, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2772. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2773, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2774. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2775, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2776. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ALSP у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка-агониста TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2777, и тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:2778.

[00167] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, состоящую из или состоящую по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:334, 337, 339 или 341. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь, состоящую из или состоящую по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2768, 2771, 2773 или 2775. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, состоящую из или состоящую по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:335, 336, 338, 340 или 342. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, состоящую из или состоящую по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2769, 2770, 2772, 2774 или 2776. В конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты

TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь и тяжелую цепь, при этом (a) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:334, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:335; (b) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:334, тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:336; (c) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:337, тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:338; (d) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:339, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:340; или (e) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:341, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:342.

[00168] В конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат легкую цепь и тяжелую цепь, при этом (a) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2768, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2769; (b) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2768, тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2770; (c) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2771, тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2772; (d) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2773, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2774; (e) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2775, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2776; или

(f) легкая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2777, и тяжелая цепь состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:2778.

[00169] Если не указано иное со ссылкой на конкретную последовательность и в соответствующих обсуждениях, нумерация аминокислотных остатков в тяжелой цепи или легкой цепи иммуноглобулина соответствует нумерации согласно Kabat-EU, как описано в Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242, pp 662,680,689 (1991), и Edelman *et al.*, Proc. Natl. Acad. USA, Vol. 63: 78-85 (1969). Схема нумерации согласно Kabat обычно используется для обозначения положения аминокислоты в пределах переменных областей, тогда как схема нумерация EU обычно используется для обозначения положения

аминокислоты в пределах константной области иммуноглобулина.

[00170] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок для TREM2 предусматривает антитело, которое конкурирует с антителом, содержащим CDRL1, CDRL2, CDRL3 или переменную область легкой цепи, раскрытые в **таблицах A1, A10, A12 и A14**, и переменную область тяжелой цепи, раскрытую в **таблицах A2, A11, A13 и A14**. В некоторых вариантах осуществления в подходящем анализе для обнаружения конкурентного связывания применяют кинетические датчики, используемые с системами Octet® (Pall ForteBio), которые измеряют взаимодействия связывания с использованием методологии биослойной интерферометрии. В одной группе антител, представленной антителами 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10, 32E3 и 6E7, они конкурировали друг с другом за связывание с TREM2 человека, что указывает на то, что они характеризуются одинаковым или сходным эпитопом на TREM2 человека. Антитела 16B8, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12 и 5E3 конкурируют друг с другом за связывание TREM2, но не конкурируют с антителами из первой группы или антителами 24A10, 24G6 или 25F12, что указывает на то, что эта вторая группа антител связывается с отличным эпитопом на TREM2 человека. Антитела 24A10 и 24G6 характеризуются сходным эпитопом на TREM2 человека, поскольку эти два антитела конкурируют друг с другом за связывание TREM2 человека, но не конкурируют с каким-либо из других антител. Антитело 25F12 не конкурировало ни с одним из других исследуемых антител за связывание TREM2 человека, что указывает на то, что это антитело связывается с еще другим эпитопом.

[00171] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:46-63, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:110-126. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 по настоящему изобретению конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:153-162, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:180-190. В еще других вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 по настоящему изобретению конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:61 и 295-300, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO:124 и 307-312. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 по настоящему изобретению конкурирует за связывание с TREM2 человека с одним или более антителами к TREM2, описанными в данном документе, включая 12G10, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 24C12, 24G6, 24A10, 10E3, 13E7, 14C12, 25F12, 32E3, 24F4, 16B8, 4C5, 6E7, 5E3, 4G10, V3, V9, V10, V23, V24, V27, V30, V33, V40, V44, V48, V49, V52, V57, V60, V68,

V70, V73, V76, V83, V84 и V90.

[00172] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:61, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:124. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать одинаковый или сходный эпитоп, что и антитело 6E7 или любое из других антител 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10 и 32E3.

[00173] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:62, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:125. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать одинаковый или сходный эпитоп, что и антитело 5E3 или любое из других антител 16B8, 26A10, 26C10, 26F2 и 33B12.

[00174] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:52, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:115. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать одинаковый или сходный эпитоп, что и антитело 24G6 или антитело 24A10.

[00175] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 конкурирует с эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, где эталонное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:56, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:119. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим эталонным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать одинаковый или сходный эпитоп, что и антитело 25F12.

[00176] В некоторых вариантах осуществления выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие связывающий домен, направленный против TREM2, антигенсвязывающих белков по настоящему изобретению, можно применять для синтеза антигенсвязывающего белка или применять для создания вариантов. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может содержать нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере 80% идентична, по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 95% идентична или по меньшей мере 98% идентична любой из последовательностей

нуклеотидов, перечисленных в таблице A15.

Таблица A16. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты переменных областей антитела к TREM2

ID Ab	Обозначение группы VL или VH	Последовательность нуклеиновой кислоты
<i>Вариабельные области легкой цепи</i>		
12G10	LV-01	CAGGCTGTGCCGACTCAGCCGCTTCCCTCTCTGCATCTCCTGGAGTATTAGCCAGTCTCACCTGCACCTTACGCAGTGGCATCAATGTTGGTACCTACAGGATATACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAGTCTCCCCAGTATCTCCTGAGGTACAAATCAGACTCAGATAAGCAGCAGGGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAGGATGCTTCGGCCAATGCAGGGATTTTACTCATCTCTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGTATGATTTGGTACAGCAGTGCTGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:208)
26A10	LV-02	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGAGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGTAACACTGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:209)
26C10	LV-03	TCCTTTGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTATGTTGGTCATCTATCAAGATACCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAACGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:210)
26F2	LV-04	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTTTCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT

		TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:211)
33B12	LV-05	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCA GGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGG GGATAAGTATGTTTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGT CCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAG GGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACA GCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGC TACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGTAGCACTGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:212)
24C12	LV-06	GGCATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCGGAG TGTTTTGTACAGCTCCAACAATAAGA ACTACTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGGTGCTCATTACT GGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGT GGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATAACTGTCAGCAAT ATTATATTACTCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG GAGATTAAA (SEQ ID NO:213)
24G6	LV-07	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAG TGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACT GGGCATCTACCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGT GGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATA TTATAGTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGG AGATCAA (SEQ ID NO:214)
24A10	LV-08	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGCGAGAGGGCCACCATCACCTGCAAGTCCAGCCACAA TGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGA ACTACTTAGCTTGGTA TCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCATTACT GGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGT GGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCACCAATA TTATAGTACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAA (SEQ ID NO:215)
10E3	LV-09	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTTCCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCTTCCACCAGGGCCA CTGGTATTCCAGCCAGGTTCACTGTCAGTGGGTCTGGGACA

		GAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTT GCATTTTATTACTGTCTGCAGGATAATAATTGGCCTCCCCT TTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO:216)
13E7	LV-10	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTTCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCTTCCACCAGGGCCA CTGGTATTCCAGCCAGGTTTCAGTGTTCAGTGGGTCTGGGACA GAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTCTGCAGGATAATAATTGGCCTCCCCT TTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO:217)
25F12	LV-11	GAAAAAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTGTTAACAACAACCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO:218)
32E3	LV-12	GAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCGGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAT TATTAGCAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTTTGATAGCTCACCGA TCACCTTCGGCCGAGGGACACGACTGGACATTA AAA (SEQ ID NO:219)
24F4	LV-13	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGATACCTCACCAT TCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO:220)
16B8	LV-14	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCGTCACTTGTCGGGCGAGTCAGGA TATTAACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

		AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCTCTTTGCAAA CTGGGGTCCCTTCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTCTTGTCAACAGTCTAACAGTTTCCCGATCACC TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA AAA (SEQ ID NO:221)
4C5	LV-15	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGG TATTAGCAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAG TTGGGGTCCCATTAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCAAT TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAA (SEQ ID NO:222)
6E7 V9 V30 V33 V44 V68	LV-16	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAA (SEQ ID NO:223)
5E3	LV-17	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGG CATTAGCAATTATTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAATCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAA GTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTATTACTGCCAACAGTATAGTACTTACCCATTCACT TTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAA (SEQ ID NO:224)
4G10	LV-18	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGG CATAAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA ATGCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCCAA GTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGCCA GAATTCACCTCTCACAATCAGCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTATTACTGTCTACAGCATAAATAGTTACCCGTGGACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCACA (SEQ ID NO:225)
V3	LV-101	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

		AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTAGGCAA AATGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTT TGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGGTTCCCTCGCAC TTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:226)
V24	LV-102	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCATACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:227)
V27	LV-103	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAC GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:228)
V40	LV-104	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAC TTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:229)
V48	LV-105	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA CGGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTGCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:230)
V49	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

		AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTCGGCAA AATGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTT TGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTATCCTCGCAC TTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:231)
V52	LV-107	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:232)
V60	LV-108	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTGGGCAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:233)
V73	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTCGTCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTATCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:234)
V76	LV-109	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAGA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:235)
V84	LV-110	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

		AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCGCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:236)
V10	LV-201	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCAGTTTGCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:313)
V23	LV-202	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCTTACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:314)
V57	LV-203	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:315)
V70	LV-204	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGGGAGTTTGCAA AATGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTT TGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCAC TTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:316)
V83	LV-205	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

		AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGTGAGTTTCCCTCGCACT TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:317)
V90	LV-206	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGATGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA ATGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTT GCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACT TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO:318)
<i>Вариабельные области тяжелой цепи</i>		
12G10 24C12	HV-01	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTGGTGGTGGT GTTAGCACATACTGCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCGAAGAATACGCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT GCGAAATTTTATATAGCAGTGGCTGGTTCTCACTTTGACTAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:237)
26A10	HV-02	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCG GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTAGATTAC CTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGT TTTACCATATAATTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTCTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGAGGGGGGTCTTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCC TACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCA (SEQ ID NO:238)
26C10	HV-03	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGT TTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCGTTCTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTTCTGTG

		TGAGAGAGGGGGGTATAACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCC TACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCA (SEQ ID NO:239)
26F2	HV-04	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGATTTTCATACATTAGTAGTAGTAGT TTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACC ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTCTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTTCTGTG CGAGAGAGGGGGGTATTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCC TACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCA (SEQ ID NO:240)
33B12	HV-05	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGCCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAAAAGTAGT TTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACC ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTCTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGAGGGGGGTCTTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCC TACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCA (SEQ ID NO:241)
24G6	HV-06	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGACTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAA TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT GCCAAGGCGTATACACCTATGGCATTCTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:242)
24A10	HV-07	GAGGTGCAGGTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAA TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT GCCAAAGGAGGGTGGGAGCTATTTTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:243)

10E3	HV-08	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACA GCTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGAGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACGGAGACAGGGGATCTGGGGTGATGCTCTTGATA TCTGGGGCCAAGGGACATTGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:244)
13E7	HV-09	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACA GCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGAGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACGGAGACAGGGGATCTGGGGTGATGCTCTTGATT TCTGGGGCCAAGGGACATTGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:245)
25F12	HV-10	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTC CTTCAGTAGTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGG AAACACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCA TATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG AGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGAGGGGTATTACGATATCTTGACTGGTTATCATGATG CTTTTGATATTTGGGACCAAGGGACAATGGTCACCGTNTTTT CA (SEQ ID NO:246)
32E3	HV-11	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCA GTGGAGCACCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACT GTGCGCGACATGACATTATAACCAGCAGCCCCTGGTGCTTTTG ATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:247)
24F4	HV-12	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC

		ACCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATAACCAGATAACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTC ACCATCTCAGTCGACAAGTCCAGCAGCACCGCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACT GTACGAGACAGGCCATAGCAGTGACTGGTTTGGGGGGTTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:248)
16B8	HV-13	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAC CTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAAT GGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCAC CATGACCACAGACACATCCACGAGTACAGTCTACATGGAGC TGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGACGGGGATACAGCTATGGTTCTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:249)
4C5	HV-14	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAAGTGAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGACAC AGTTTTACCAACTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATAACCAGATAACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCGTGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTACTATGATAGTAGTGTTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:250)
6E7	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATAACCAGATAACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:251)
5E3	HV-16	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACA CCTTACCAGGCTACTATATACTGGGTGCGACAGGCCCTG GACTAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTTACAGT GGTGGCACAACCTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCAC

		CATGACCAGGGACACGTCCATCAGCTCAGCCTACATGGAAC TGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGATGGAGGCTACCTGGCCCTCTACGGTACGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:252)
4G10	HV-17	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGCTTTCCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTTTTTGAAGT GGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGT GCGCGACAGGGTATAGAAGTACTGGTACGGGAGGTTTGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:253)
V3	HV-101	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTGCGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGATCAGGTC ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCT GTGCGAGAGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTAT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:254)
V24	HV-102	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATTGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATGTGAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGATCTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:255)
V27	HV-103	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACGCTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAGT GGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGT

		GTGAGAAGTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:256)
V40	HV-104	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTGGGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATGTTAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTC GGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:257)
V48	HV-105	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTGGTAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATGTGAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGAATGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:258)
V49	HV-106	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTAATAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGACGATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGACTGAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGAAGTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:259)
V52	HV-107	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTGAGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCT GTGCGAGAGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA

		(SEQ ID NO:260)
V60	HV-108	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC CATTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATGTGAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATA GTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:261)
V73	HV-109	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTGGTAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGGGGTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGAGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:262)
V76	HV-110	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTGGGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATACCAGATACAGCCCGGAGTTCCAAGGCCAGGTCA ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCT GTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTAT AGTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA A (SEQ ID NO:263)
V84	HV-111	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC GGGTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACAGTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCT GTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATT CGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:264)

V9	HV-201	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGGGGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:319)
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:320)
V30	HV-202	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATCG AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:321)
V33	HV-203	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATGGGGATAGTAGTGATTATT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA (SEQ ID NO:322)
V44	HV-204	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC

		AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTAGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGCCTCA (SEQ ID NO:323)
V68	HV-205	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC GGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAG TGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTG TGCGAGACAAAGGACGTTTAGGTATGATAGTAGTGATTATT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGCCTCA (SEQ ID NO:324)
V90	HV-206	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATAC AGTTTTACCAGCGAGTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCC CGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTG ACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCT GTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGCCTCA (SEQ ID NO:325)

[00177] В некоторых вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, которая на по меньшей мере 80% идентична, по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 95% идентична или по меньшей мере 98% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:208-236 и 313-318. В определенных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO:208-236 и 313-318. В родственных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, которая на по меньшей мере 80% идентична, по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 95% идентична или по меньшей мере 98% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:237-264 и 319-325. В других родственных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную

область тяжелой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO:237-264 и 319-325.

[00178] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует полноразмерную легкую цепь и полноразмерную тяжелую цепь. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности представлены в **таблице A15**.

V. Патент США № 8231878

[00179] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в патенте США № 8231878, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой моноклональное антитело 29E3 или его фрагмент, гомолог, производное или вариант.

[00180] В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий TREM2-антиген, содержит CDRL1, CDRL2 и CDRL3 вариабельной области легкой цепи и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 вариабельной области тяжелой цепи моноклонального антитела 29E3. Моноклональное антитело 29E3 дополнительно описано в Bouchon et al., J Exp Med., 2001, 194(8):1111-1122.

[00181] В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий TREM2-антиген, содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 29E3.

[00182] В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий TREM2-антиген, представляет собой химерное антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 29E3, а также константную область тяжелой цепи человека, такую как область Fc человека, или ее сконструированный вариант.

[00183] В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий TREM2-антиген, например, антитело к TREM2, конкурирует с моноклональным антителом 29E3 за связывание с TREM2.

C. Публикация заявки на патент № US2019/0010230A1

[00184] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации заявки на патент США № US2019/0010230A1 («заявка '230»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00185] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (также обозначаемые как HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 соответственно), и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 (также обозначаемые как HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 соответственно), раскрытые в описании заявки '230. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '230.

вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:780. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:781. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:782. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:783. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:778 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:778; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:779 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:779; и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:780 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:780; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:781 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:781; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:782 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:782; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:783 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:783.

[00187] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и/или HVR-H3 моноклонального антитела Ab52; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и/или HVR-L3 моноклонального антитела Ab52. В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:772. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:773. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:774. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:775. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:777. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:772, HVR-H2,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:773, и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:774, и/или где переменный домен легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:775, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:776, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:777.

[00188] В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:772 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:772; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:773 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:773; и и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:774 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:774; и/или где переменный домен легкой цепи содержит (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:775 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:775; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:776 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:776; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:777 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:777.

[00189] В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и/или HVR-H3 моноклонального антитела Ab21; и/или где переменный домен легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и/или HVR-L3 моноклонального антитела Ab21. В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:778. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:779. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:780. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:781. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:782. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:783. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:778, HVR-H2,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:779, и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:780, и/или где переменный домен легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:781, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:782, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:783.

[00190] В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:778 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:778; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:779 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:779; и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:780 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:780; и/или где переменный домен легкой цепи содержит (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:781 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:781; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:782 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:782; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:783 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:783.

[00191] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:3-24, 772 и 778; HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:25-49, 773 и 779; и (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:50-119, 774 и 780; и/или где переменный домен легкой цепи содержит (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:120-137, 775 и 781; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:138-152, 776 и 782; и (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:153-236, 777 и 783. В любом из приведенных выше вариантов осуществления переменный домен легкой цепи и/или переменный домен тяжелой цепи содержат аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с указанной аминокислотной

последовательностью.

[00192] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах 1А, 1В и 8 и на фигурах 20А и 20В публикации заявки на патент США № US2019/0010230А1, воспроизведенной ниже в виде таблиц С1-С2.

Таблица С1. Последовательности CDR тяжелой цепи согласно Kabat

Название антитела	CDR L1	CDR L2	CDR L3
Ab21	YSFTTYWIG (SEQ ID NO:778)	IIYPGDS DTRYSPSFQG (SEQ ID NO:779)	ARAGHYDGGH LGMDV (SEQ ID NO:780)
Ab52	YTFTSYIИ (SEQ ID NO:772)	II NPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO:773)	AREADDSSGYPLGLDV (SEQ ID NO:774)

Таблица С2. Последовательности CDR легкой цепи согласно Kabat

Название антитела	CDR L1	CDR L2	CDR L3
Ab21	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:781)	GASNRAT (SEQ ID NO:782)	QQDDSAPYT (SEQ ID NO:783)
Ab52	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:775)	GASTRAT (SEQ ID NO:776)	QQVNSLPPT (SEQ ID NO:777)

Таблица С3. Последовательности CDR согласно Kabat

Название антитела	CDR H1	CDR H2	CDR H3	CDR L1	CDR L2	CDR L3
Ab1	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	VISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:399)	AKGTPTLLEFQH (SEQ ID NO:424)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:494)	GASTRAT (SEQ ID NO:512)	QQLPYWPPT (SEQ ID NO:527)
Ab2	FTFSSSAMS (SEQ ID NO:378)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKVPSYDYWSGYS NYYYYMDV (SEQ ID NO:425)	RASQSVGSNLA (SEQ ID NO:495)	GASTRAT (SEQ ID NO:512)	QQYFFYPPT (SEQ ID NO:528)
Ab3	GTFSSY AIS (SEQ ID NO:379)	GIPIFGTANYAQKF QG (SEQ ID NO:401)	AREQYHVGMDV (SEQ ID NO:426)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLAT (SEQ ID NO:513)	QQPFNFPYT (SEQ ID NO:529)
Ab4	GTFSSY AIS (SEQ ID NO:379)	GIPIFGTASYAQKF G (SEQ ID NO:402)	ARGVDSIMDY (SEQ ID NO:427)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:494)	SASTRAT (SEQ ID NO:514)	QQDHDYPFT (SEQ ID NO:530)
Ab5	YTFTSY YIH (SEQ ID NO:380)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARAPQESPYVFDI (SEQ ID NO:428)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQYFSSPFT (SEQ ID NO:531)
Ab6	YTFTSY YMH (SEQ ID NO:381)	IINPGGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:404)	ARGSPTYGYLYDP (SEQ ID NO:429)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASKRAT (SEQ ID NO:516)	QQRVNL PPT (SEQ ID NO:532)
Ab7	YTFTSY YMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTTYAQKF QG (SEQ ID NO:405)	ARTSSKERDY (SEQ ID NO:430)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASKRAT (SEQ ID NO:516)	QQRISYPIT (SEQ ID NO:533)
Ab8	GSISSSSY YWG	SISYSGSTYYNPSLK	ARGPYRLLLGMDV	RASQSISSYLN	GASSLQS	QQIDDPIT

	(SEQ ID NO:382)	S (SEQ ID NO:406)	(SEQ ID NO:431)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:517)	(SEQ ID NO:534)
Ab9	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIYPGDSDTTYSFSFQ G (SEQ ID NO:407)	ARLHISGEVNWFD P (SEQ ID NO:432)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQFSYWPWT (SEQ ID NO:535)
Ab10	YSFTSNWIG (SEQ ID NO:384)	IIYPGDSDTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	AREAGYDYGELAF DI (SEQ ID NO:433)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQHDSSPPT (SEQ ID NO:536)
Ab11	YSFTTYWIG (SEQ ID NO:385)	IIYPGDSDTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	ARAGHYDGGHLG M DV (SEQ ID NO:434)	RASQSVSSDYL A (SEQ ID NO:500)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQDYSYPWT (SEQ ID NO:537)
Ab12	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIYPGDSDTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	ARLGHYSGLTVSSY GMDV (SEQ ID NO:435)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQEYAVPYT (SEQ ID NO:538)
Ab13	YTFTSYGIS (SEQ ID NO:386)	WISAYNGNTNYAQK LQG (SEQ ID NO:409)	ARGPSHYDDL (SEQ ID NO:436)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQVSNYPIT (SEQ ID NO:539)
Ab14	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:387)	NIYYSGSTVYNPSLK S (SEQ ID NO:410)	ARGLYGYGVLDV (SEQ ID NO:437)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQVDNIPPT (SEQ ID NO:540)
Ab15	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:387)	NIYYSGSTVYNPSLK S (SEQ ID NO:410)	ARGLYGYGVLDV (SEQ ID NO:437)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQFDTYPT (SEQ ID NO:541)
Ab16	GSISSNSYYWG (SEQ ID NO:388)	SIYYSGSTYYNPSLK S (SEQ ID NO:411)	ARGVLGYGVFDY (SEQ ID NO:438)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQFLNFPT (SEQ ID NO:542)
Ab17	GSISSNSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLK	ARGVLGYGVFDY	QASQDISNYLN	DASNLET	QQFFNFPT

	(SEQ ID NO:388)	S (SEQ ID NO:411)	(SEQ ID NO:438)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:543)
Ab18	GSISSYYWS (SEQ ID NO:389)	SIYYSGSTNYNPSLK S (SEQ ID NO:412)	ARDGGGEYPSGTP FDI (SEQ ID NO:439)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQFIDL PFT (SEQ ID NO:544)
Ab19	GSISSYYWS (SEQ ID NO:389)	SIYYSGSTNYNPSLK S (SEQ ID NO:412)	ARDGGGEYPSGTP FDI (SEQ ID NO:439)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQYYDL PFT (SEQ ID NO:545)
Ab20	GSISSYYWS (SEQ ID NO:389)	SIYYSGSTNYNPSLK S (SEQ ID NO:412)	ARSGMASFFDY (SEQ ID NO:440)	RASQSVSSDYL A (SEQ ID NO:500)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQFSSHPFT (SEQ ID NO:546)
Ab22	YSFTTYWIG (SEQ ID NO:385)	IIYPGDS DTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	ARAGHYDGGH LG MDV (SEQ ID NO:434)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQDDRSPYT (SEQ ID NO:547)
Ab23	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKLGGHSMDV (SEQ ID NO:441)	KSSQSVLYSSN N KNYLA (SEQ ID NO:501)	WASTRES (SEQ ID NO:521)	QQAYLPFIT (SEQ ID NO:548)
Ab24	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKPLKRGRGFY (SEQ ID NO:442)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQAFSPPPWT (SEQ ID NO:549)
Ab25	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	VISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:399)	AKEGRTITMD (SEQ ID NO:443)	RASQSVSSSYL A	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQDDRSP T (SEQ ID NO:550)

				(SEQ ID NO:497)		
Ab26	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	VISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:399)	AKDQYSVLDY (SEQ ID NO:444)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQEFDLPFT (SEQ ID NO:551)
Ab27	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKKYSSRGVYFDY (SEQ ID NO:445)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQYNNFPPT (SEQ ID NO:552)
Ab28	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARLGAVGARHVT YFDY (SEQ ID NO:446)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASKRAT (SEQ ID NO:516)	QQRYLRPIT (SEQ ID NO:553)
Ab29	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	VISYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:413)	ARGQYYGGSGWF DP (SEQ ID NO:447)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQPGAVPT (SEQ ID NO:554)
Ab30	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARLGQEYAYFQH (SEQ ID NO:448)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	GASSLQS (SEQ ID NO:517)	QQVYITPIT (SEQ ID NO:555)
Ab31	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	LIWYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:414)	ARRRDGYYDEVFD I (SEQ ID NO:449)	QASQDISNFLN (SEQ ID NO:502)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQPVDLPFT (SEQ ID NO:556)
Ab32	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARVPKHVVLDY (SEQ ID NO:450)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQYSFFPPT (SEQ ID NO:557)
Ab33	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	VISYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:413)	ARAGGHLFDY (SEQ ID NO:451)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQDSSFPPPT (SEQ ID NO:558)

Ab34	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	VISYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:413)	ARDRGGEYVDFAF DI (SEQ ID NO:452)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQSDFPPWT (SEQ ID NO:559)
Ab35	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARTRSGYGASNYF DY (SEQ ID NO:453)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQGYSAPIT (SEQ ID NO:560)
Ab36	FTFSTYGMH (SEQ ID NO:391)	VIWYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:415)	ARGTGAAAASPAF DI (SEQ ID NO:454)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQLFDWPT (SEQ ID NO:561)
Ab37	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARVGQYMLGMDV (SEQ ID NO:455)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRAFLFT (SEQ ID NO:562)
Ab38	FTFSTYGMH (SEQ ID NO:391)	VIWYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:415)	ARGAPVDYGGIEP EYFQH (SEQ ID NO:456)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQIDFLPYT (SEQ ID NO:563)
Ab39	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKHYHVGIAFDI (SEQ ID NO:457)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQVYSPIT (SEQ ID NO:564)
Ab40	FTFSSYAMS (SEQ ID NO:377)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARTRSGYGASNYF DY (SEQ ID NO:453)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQGYAAPIT (SEQ ID NO:565)
Ab41	FTFSTYAMS (SEQ ID NO:392)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	ARAMARKSVAFDI (SEQ ID NO:458)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRYPALPIT (SEQ ID NO:566)

Ab42	FTFSSSAMS (SEQ ID NO:378)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKVPSYQRGTAFD P (SEQ ID NO:459)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQYASPPIT (SEQ ID NO:567)
Ab43	FTFSSSAMS (SEQ ID NO:378)	AISGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO:400)	AKSPAVAGIYRAD Y (SEQ ID NO:460)	RASQSISSRYLN (SEQ ID NO:503)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQVYSTPIT (SEQ ID NO:568)
Ab44	FTFSTYGMH (SEQ ID NO:391)	VIWYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:415)	ARGTGAAAASPAF DI (SEQ ID NO:454)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DSSNRAT (SEQ ID NO:522)	QQLVHWPT (SEQ ID NO:569)
Ab45	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARGPGYTTALDYY YMDV (SEQ ID NO:461)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:494)	GASTRAT (SEQ ID NO:512)	QQLDDWFT (SEQ ID NO:570)
Ab46	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARPAKTADY (SEQ ID NO:462)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DSSNRAT (SEQ ID NO:522)	QQRSNYPIT (SEQ ID NO:571)
Ab47	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTTYAQKF QG (SEQ ID NO:405)	ARPGKSMDV (SEQ ID NO:463)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRILYPIT (SEQ ID NO:572)
Ab48	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTTYAQKF QG (SEQ ID NO:405)	ARPGKSMDV (SEQ ID NO:463)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRAAYPIT (SEQ ID NO:573)
Ab49	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARPAKTADY (SEQ ID NO:462)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASKRAT (SEQ ID NO:516)	QQRTSHPIT (SEQ ID NO:574)
Ab50	YTFTSYIH (SEQ ID NO:380)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARAPQESPYVFDI (SEQ ID NO:428)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQYAGSPFT (SEQ ID NO:575)

Ab51	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARGVGGQDYHYM DV (SEQ ID NO:464)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQFDDVFT (SEQ ID NO:576)
Ab53	YTFTSYIH (SEQ ID NO:380)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARAPQESPYVFDI (SEQ ID NO:428)	RASQSVSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASSRAT (SEQ ID NO:515)	QQYVNSPFT (SEQ ID NO:577)
Ab54	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARGPGYTTALDYY Y MDV (SEQ ID NO:461)	RASQSINSYLN (SEQ ID NO:504)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQSDDDPFT (SEQ ID NO:578)
Ab55	YTFTGSYMH (SEQ ID NO:393)	WINPNSGGTNYAQK FQG (SEQ ID NO:416)	ARGPLYHPMIFDY (SEQ ID NO:465)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQLSTYPLT (SEQ ID NO:579)
Ab56	YTFTGYMH (SEQ ID NO:394)	SINPNSGGTNYAQKF QG (SEQ ID NO:417)	ARASSVDN (SEQ ID NO:466)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRSVYPIT (SEQ ID NO:580)
Ab57	YTFTNYGIS (SEQ ID NO:395)	WISAYNGTNYAQK LQG (SEQ ID NO:409)	ARGPTKAYYGSGS YVVFDP (SEQ ID NO:467)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASKRAT (SEQ ID NO:516)	QQVSLFPLT (SEQ ID NO:581)
Ab58	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIPGDS DTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	ARLGIYSTGATAF DI (SEQ ID NO:468)	RASQSISSWLA (SEQ ID NO:505)	DASSLES (SEQ ID NO:523)	LDYNSYSPIT (SEQ ID NO:582)
Ab59	YTFTGSYMH (SEQ ID NO:393)	WINPNSGGTNYAQK FQG (SEQ ID NO:416)	ARGGVWYSLFDI (SEQ ID NO:469)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:496)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQHIALPFT (SEQ ID NO:583)
Ab60	YTFTGYMH	WINPNSGGTNYAQK	ARASKMGDD	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRASMPIT

	(SEQ ID NO:394)	FQG (SEQ ID NO:418)	(SEQ ID NO:470)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:584)
Ab61	YTFTSYGIH (SEQ ID NO:396)	WISAYNGNTNYAQK LQG (SEQ ID NO:409)	ARGGVPRVSYFQH (SEQ ID NO:471)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DSSNRAT (SEQ ID NO:522)	QQAFNRPPT (SEQ ID NO:585)
Ab62	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIPGDSDTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	ARAGHYDDWSGL GLDV (SEQ ID NO:472)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASKRAT (SEQ ID NO:516)	QQSSVHPYT (SEQ ID NO:586)
Ab63	YTFTSYGIS (SEQ ID NO:386)	WISTYNGNTNYAQK LQG (SEQ ID NO:419)	ARGSGSGYDSWY D (SEQ ID NO:473)	RASQGIDSWLA (SEQ ID NO:506)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQAYSLPPT (SEQ ID NO:587)
Ab64	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIPGDSDTRYSPSF QG (SEQ ID NO:408)	ARLGRWSSGSTAF DI (SEQ ID NO:474)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:494)	GASTRAT (SEQ ID NO:512)	QQDDDDGYT (SEQ ID NO:588)
Ab65	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIPGDSDTRYSPSFQ G (SEQ ID NO:408)	ARLGRKPSGSVAF DI (SEQ ID NO:475)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQDYSWPYT (SEQ ID NO:589)
Ab66	YTFTGSYMH (SEQ ID NO:393)	WINPNSGGTNYAQK FQG (SEQ ID NO:416)	ARAGHKTHDY (SEQ ID NO:476)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRSAYPIT (SEQ ID NO:590)
Ab67	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTTYAQKF QG (SEQ ID NO:405)	ARPGKSMDV (SEQ ID NO:463)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRSHFPIT (SEQ ID NO:591)
Ab68	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	LIWYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:414)	AKPGSMTDY (SEQ ID NO:477)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRANYPIT (SEQ ID NO:592)
Ab69	YTFTGSYMH (SEQ ID NO:393)	WINPNSGGTNYAQK FQG (SEQ ID NO:416)	ARAKSVDHDY (SEQ ID NO:478)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRADYPIT (SEQ ID NO:593)

Ab70	YTFTGYMH (SEQ ID NO:394)	WINPNSGGTSYAQK FQG (SEQ ID NO:418)	ARASKMGDD (SEQ ID NO:470)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRSVYPIT (SEQ ID NO:580)
Ab71	YTFTSYMH (SEQ ID NO:381)	IINPSGGSTSYAQKF QG (SEQ ID NO:403)	ARDISTHDYDLAF DI (SEQ ID NO:479)	RASQSVSSSYL A (SEQ ID NO:497)	GASNRAT (SEQ ID NO:524)	QQAGSHPFT (SEQ ID NO:594)
Ab72	GSISSYYWS (SEQ ID NO:389)	SIYYSGSTNYNPSLK S (SEQ ID NO:412)	ARSGTETLFDY (SEQ ID NO:480)	QASQDITNYLN (SEQ ID NO:507)	DASNLET (SEQ ID NO:520)	QQDVNYPPT (SEQ ID NO:595)
Ab73	YSFTSYWIG (SEQ ID NO:383)	IIYPGSDTTYSPSFQ G (SEQ ID NO:407)	ARAKMLDDGYAF DI (SEQ ID NO:481)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:494)	GASTRAT (SEQ ID NO:512)	QQDDNYPYT (SEQ ID NO:596)
Ab74	YTFTGSYMH (SEQ ID NO:393)	WINPNSGGTNYAQK FQG (SEQ ID NO:416)	ARAGHKTHDY (SEQ ID NO:476)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQRSTFPIT (SEQ ID NO:597)
Ab75	YTFTGYMH (SEQ ID NO:394)	WINPNSGGTNYAQK FQG (SEQ ID NO:416)	ARDLGYSSLLALDI (SEQ ID NO:482)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQVSNYPPT (SEQ ID NO:598)
Ab76	FTFSSYSMN (SEQ ID NO:397)	SISSSSYIYYADSVK G (SEQ ID NO:420)	ARGGRRGDNNW FDP (SEQ ID NO:483)	KSSQSVLYSSN NKNYLA (SEQ ID NO:501)	WASTRES (SEQ ID NO:521)	QQYHDAPIT (SEQ ID NO:599)
Ab77	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	VISYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:413)	ARGPPHEMDY (SEQ ID NO:484)	KSSQSVLYSSN NKNYLA (SEQ ID NO:501)	WASTRES (SEQ ID NO:521)	QQAYVVPPT (SEQ ID NO:600)
Ab78	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	VIWYDGSNKYYADS VKG	ARTPYPWIYFDL (SEQ ID NO:485)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQADNWPPT (SEQ ID NO:601)

		(SEQ ID NO:415)				
Ab79	FTFSSYSMN (SEQ ID NO:397)	YISGSSSTIYYADSV KG (SEQ ID NO:421)	ARGGRRHYGGMD V (SEQ ID NO:486)	RSSQSLLSHNSG YNYLD (SEQ ID NO:508)	LGSHRAS (SEQ ID NO:525)	MQALESPT (SEQ ID NO:602)
Ab80	GTFSSY AIS (SEQ ID NO:379)	GIPIFGTANYAQKF QG (SEQ ID NO:401)	ARGGGTFWGSW ALY (SEQ ID NO:487)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQYVNWPF (SEQ ID NO:603)
Ab81	GTFSSY AIS (SEQ ID NO:379)	GIPIFGTANYAQKF QG (SEQ ID NO:401)	ARDSGNYDYWSG ALRY (SEQ ID NO:488)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:498)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQSSNWPWT (SEQ ID NO:604)
Ab82	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:387)	YIYYSGSTVYNPSLK S (SEQ ID NO:422)	ARVSSSWYKA (SEQ ID NO:489)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:509)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQASTFPIT (SEQ ID NO:605)
Ab83	GSFSGYYWS (SEQ ID NO:398)	EIDHSGSTKYNPSLK S (SEQ ID NO:423)	ARVGVVVGRPGYS AFDI (SEQ ID NO:490)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:509)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQRNSLPLT (SEQ ID NO:606)
Ab84	YTFTSYGIS (SEQ ID NO:386)	WISTYNGNTNYAQK LQG (SEQ ID NO:419)	ARGSGSGYDSWY D (SEQ ID NO:473)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:499)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQSYDFPIT (SEQ ID NO:607)
Ab85	FTFSSYGMH (SEQ ID NO:390)	VIWYDGSNKYYADS VKG (SEQ ID NO:415)	AKDLGGYYGGAA YGMDV (SEQ ID NO:491)	RASQDISSWLA (SEQ ID NO:510)	AASSLQS (SEQ ID NO:519)	QQEVDYPLT (SEQ ID NO:608)
Ab86	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADS	AKDGVYYGLGNW	RASQSISSWLA	KASSLES	QQLNSYSPT

	(SEQ ID NO:390)	VKG (SEQ ID NO:413)	FDP (SEQ ID NO:492)	(SEQ ID NO:505)	(SEQ ID NO:526)	(SEQ ID NO:609)
Ab87	GSISSYYWS (SEQ ID NO:389)	SIYYSGSTNYNPSLK S (SEQ ID NO:412)	ARHGWDRVGWFD P (SEQ ID NO:493)	RASQSVSRYLA (SEQ ID NO:511)	DASNRAT (SEQ ID NO:518)	QQYIFWPPT (SEQ ID NO:610)

Таблица С4. Вариабельные области тяжелой цепи

ID Ab	Последовательности вариабельных областей HC
Ab 1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTPT LLFQHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:616)
Ab 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMSWSVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVPSY DYWSGYSNYYYYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:618)
Ab 3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGG PIIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREQYH VGMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:620)
Ab 4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGG PIIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGVDSI MDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:622)
Ab 5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARAPQ ESPYVFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:624)
Ab 6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGS PTYGYLYDPWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:626)
Ab 7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARTS SKERDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:628)
Ab 8	QLQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSI SYSGSTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPYRL LGMDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:630)
Ab 9	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDTTYSPSFQGVVTSADKSIATAYLQWSSLKASDTAMYYCARLHISG EVNWFDPWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:632)
Ab 10	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSNWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDTRYSPSFQGVVTSADKSIATAYLQWSSLKASDTAMYYCAREAGY DYGELAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:634)
Ab 11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDTRYSPSFQGVVTSADKSIATAYLQWSSLKASDTAMYYCARAGHY DGGHLGMDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:636)
Ab 12	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDTRYSPSFQGVVTSADKSIATAYLQWSSLKASDTAMYYCARLGHY SGTVSSYGMDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:638)
Ab 13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMG WISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARG PSHYDLAWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:640)
Ab 14	QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIG NIYYSGSTVYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLYG YGVLDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:642)
Ab 15	QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIG

	NIYYSGSTVYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLYG YGVLDVWGQGMVTVSS (SEQ ID NO:642)
Ab 16	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGVLGY GVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:645)
Ab 17	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGVLGY GVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:645)
Ab 18	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGEYPS GTPFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID NO:648)
Ab 19	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGEYPS GTPFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID NO:648)
Ab 20	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGMASFFD YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:651)
Ab 22	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGDSDFRYSPSFQGVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCCARAGHY DGGHLGMDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:636)
Ab 23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLG HSMDEVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:654)
Ab 24	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPLKR GRGFYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:656)
Ab 25	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGRT ITMDWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:658)
Ab 26	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQY SVLDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:660)
Ab 27	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKYSS RGVYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:662)
Ab 28	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGG AVGARHVTYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:664)
Ab 29	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG QYYGGSGWFDWPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:666)
Ab 30	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGQE YAYFQHWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:668)
Ab 31	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAL

	IWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRR DGY YDEVFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:670)
Ab 32	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVPKH YVVL DYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:672)
Ab 33	QVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARA GGHLFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:674)
Ab 34	QVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR GGEYVDFAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:676)
Ab 35	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTRSG YGASNYFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:678)
Ab 36	QVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG TGAAAASPAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:680)
Ab 37	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGQ YMLGMDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO:682)
Ab 38	QVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG APVDYGGIEPEYFQHWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:684)
Ab 39	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHYH VGIAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:686)
Ab 40	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTRSG YGASNYFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:678)
Ab 41	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAMA RKSVAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:689)
Ab 42	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSSAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVP SY QRGTA FDPWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:691)
Ab 43	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFSSSAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPAV AGIYRADYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:693)
Ab 44	QVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG TGAAAASPAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:680)
Ab 45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARGP GYTTALDY YMDVWGKGTT TTVTVSS (SEQ ID NO:696)
Ab 46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWM

	GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARPA KTADYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:698)
Ab 47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARPG KSMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO:700)
Ab 48	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARPG KSMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO:700)
Ab 49	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARPA KTADYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:698)
Ab 50	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARAPQ ESPYVFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:624)
Ab 51	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARGV GGQDY YMDVWGKGTT VTVSS (SEQ ID NO:705)
Ab 53	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARAPQ ESPYVFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:624)
Ab 54	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARGP GYTTALDY YMDVWGKGTT VTVSS (SEQ ID NO:696)
Ab 55	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGSYMHVVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAR GPLYHPMIFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:709)
Ab 56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWM GSINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARA SSVDNWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:711)
Ab 57	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMG WISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARG PTKAYYGSYV VFDPWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:713)
Ab 58	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGDS DTRYSPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLGIYS TGATAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:715)
Ab 59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGSYMHVVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAR GGVWYSLFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO:717)
Ab 60	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGT SYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARA SKMGDDWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:719)
Ab 61	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYGIHWVRQAPGQGLEWMG WISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARG GVPRVSYFQHWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:721)
Ab 62	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII

	YPGSDSDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARAGHY DDWSGLGLDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:723)
Ab 63	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMG WISTYNGNTNYAQLKQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARG SGSGYDSWYDWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:725)
Ab 64	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDSDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARLGRW SSGSTAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:727)
Ab 65	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDSDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARLGRK PSGSVAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:729)
Ab 66	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMHWVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR AGHKTHDYWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:731)
Ab 67	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARPG KSMDVWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:700)
Ab 68	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAL IWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPG SMTDYWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:734)
Ab 69	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMHWVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR AKSVDHDYWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:736)
Ab 70	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCARA SKMGDDWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:719)
Ab 71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDI STHDYDLAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:739)
Ab 72	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGETLFD YWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:741)
Ab 73	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGSDSDTTYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARAKML DDGYAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:743)
Ab 74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMHWVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR AGHKTHDYWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:731)
Ab 75	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR DLGYSSLLALDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:746)
Ab 76	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGR RGDNNWFDWPWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:748)
Ab 77	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA

	VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGP PHEMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:750)
Ab 78	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCART PYPWIYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:752)
Ab 79	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYI SGSSSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRR HYGGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:754)
Ab 80	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGG PIIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGGTF WSGSWALYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:756)
Ab 81	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGG PIIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARD SGNY DYWSGALRYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:758)
Ab 82	QVQLQESG PGLVKPSQTL SLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIG YIYYSGSTVYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVSSS WYKAWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:760)
Ab 83	QVQLQQWGAGLLKPSETL SLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTKYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGVVV GRPGYSAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:762)
Ab 84	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMG WISTYNGNTNYA QKLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARG SGSGYDSWYDWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:725)
Ab 85	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD LGGYYGGAAYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:765)
Ab 86	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD GVYYGLGNWFDPWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:767)
Ab 87	QVQLQESG PGLVKPSETL SLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGWDRVG WFDPWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:769)

Таблица С5. Варибельные области легкой цепи

ID Ab	Последовательности варибельных областей LC
Ab 1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLPYWPPTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:617)
Ab 2	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYFFYPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:619)
Ab 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLATGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDATYYCQQPFNFPYTFGGGKTKVEI K (SEQ ID NO:621)
Ab 4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDHDYPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:623)

	IK (SEQ ID NO:623)
Ab 5	EIVMTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYFSSPFTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:625)
Ab 6	EIVLTQSPATL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVNLPTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:627)
Ab 7	EIVLTQSPATL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:629)
Ab 8	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIDDPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:631)
Ab 9	EIVLTQSPATL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFSYWPWTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:633)
Ab 10	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDSSPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:635)
Ab 11	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYSYPWTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO:637)
Ab 12	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYAVPYTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:639)
Ab 13	EIVLTQSPATL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSNYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:641)
Ab 14	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQVDNIPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:643)
Ab 15	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQFDTYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:644)
Ab 16	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQFLNFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:646)
Ab 17	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQFFNFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:647)
Ab 18	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQFIDLPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:649)
Ab 19	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQYYDLPPTFGGGTKVEI

	K (SEQ ID NO:650)
Ab 20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFSSHPFTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:652)
Ab 22	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDDRSPYTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:653)
Ab 23	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPK LLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQA YLPPITF GGGTKVEIK (SEQ ID NO:655)
Ab 24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQA FSPPPWTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:657)
Ab 25	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDDRSPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:659)
Ab 26	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPA (SEQ ID NO:661)RFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQEFDLPFTFGGGTKVEIK
Ab 27	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQYNNFPPTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:663)
Ab 28	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRYLRPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:665)
Ab 29	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQPGA VPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:667)
Ab 30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVYITPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:669)
Ab 31	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDFATYYCQQPV DLPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:671)
Ab 32	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQYSFFPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:673)
Ab 33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQDSSF PPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:675)
Ab 34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDFPPWTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:677)
Ab 35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGYSAPITFGGGTKVEI

	K (SEQ ID NO:679)
Ab 36	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQLFDWPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:681)
Ab 37	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRAFLFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:683)
Ab 38	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQIDFLPYTFGGGKVEI K (SEQ ID NO:685)
Ab 39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVYSPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:687)
Ab 40	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGYAAPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:688)
Ab 41	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFTVYYCQQRYALPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:690)
Ab 42	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYASPPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:692)
Ab 43	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVYSTPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:694)
Ab 44	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQLVHWPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:695)
Ab 45	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQLDDWFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:697)
Ab 46	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRSNYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:699)
Ab 47	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRILYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:701)
Ab 48	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRAAYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:702)
Ab 49	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRTSHYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:703)
Ab 50	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:704)

	IK (SEQ ID NO:704)
Ab 51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDDVFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:706)
Ab 53	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVNSPFTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:707)
Ab 54	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDDDPFTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:708)
Ab 55	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQQLSTYPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO:710)
Ab 56	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSVYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:712)
Ab 57	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSLFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO:714)
Ab 58	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDAS SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLDYNSYSPITFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:716)
Ab 59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHIALPFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:718)
Ab 60	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRASMPITFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:720)
Ab 61	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQAFNRPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:722)
Ab 62	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSVHPYTFGGGKVE IK (SEQ ID NO:724)
Ab 63	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSLLPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:726)
Ab 64	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDDDGYTFGGGKVEI K (SEQ ID NO:728)
Ab 65	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDYSWPYTFGGGKVE EIK (SEQ ID NO:730)
Ab 66	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSAYPITFGGGTKVEI

	K (SEQ ID NO:732)
Ab 67	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSHFPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:733)
Ab 68	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANYPITFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:735)
Ab 69	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRADYPITFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:737)
Ab 70	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSVYPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:738)
Ab 71	EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQAGSHPTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:740)
Ab 72	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSRSGTDFLTISSLQPEDVATYYCQQDVNYPPTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:742)
Ab 73	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDDNYPYTFGGGTV EIK (SEQ ID NO:744)
Ab 74	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSTFPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:745)
Ab 75	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSNYPPTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO:747)
Ab 76	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQQYHDAPITF GGGTVKVEIK (SEQ ID NO:749)
Ab 77	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQQAYVVPPT FGGGTVKVEIK (SEQ ID NO:751)
Ab 78	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQADNWPPTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:753)
Ab 79	DIVMTQSPSLPVTGPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLLKPGQSPQLLI YLGSHRASGVPDRFSGSGSGTDFLTKISRVEAEDVGVYYCMQALESPTFG GGTVKVEIK (SEQ ID NO:755)
Ab 80	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYVNWPTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:757)
Ab 81	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPWTFGGGTVK

	EIK (SEQ ID NO:759)
Ab 82	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASTFPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:761)
Ab 83	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRNSLPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO:763)
Ab 84	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:764)
Ab 85	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEVDYPPLTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:766)
Ab 86	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAS SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLNSYSPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:768)
Ab 87	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYIFWPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:770)

[00193] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению содержат (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере одну, две или три HVR, выбранные из HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 любого из антител, перечисленных в **таблице С3**, или выбранных из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86, и Ab87; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере одну, две или три HVR, выбранные из HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 любого из антител, выбранных из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86 и Ab87.

[00194] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, а вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела, перечисленного в **таблице С3** или выбранного из группы, состоящей из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10,

Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86 и Ab87.

[00195] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 человека представляет собой антитело, которое конкурирует с моноклональным антителом, выбранным из группы, состоящей из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86, и Ab87, за связывание с TREM2.

[00196] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи, раскрытых в **таблице С5**, и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в **таблице С4**, может быть присоединена к константным областям легкой цепи (**EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

D. Публикация PCT-заявки на патент № WO2017/062672A1

[00197] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2017/062672A1 («заявка '672»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00198] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (также обозначаемые как HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 соответственно), и переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 (также обозначаемые как HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 соответственно), раскрытые в описании заявки '672. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '672.

[00199] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменный

домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, где переменный домен легкой цепи или переменный домен тяжелой цепи или оба из них содержат по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, которые предусматривают что (a) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:829-843, 1401, 1510-1514, 1554-1558 и 1646-1648; (b) HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:844-853, 1515-1517 и 1559-1563; (c) HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 854-867, 1402, 1403, 1518-1522 и 1564-1566; (d) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:868-885, 1404, 1523-1525, 1567-1574 и 1649-1655; (e) HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:886-904, 1405-1407, 1526-1528, 1575-1582, 1656-1662 и 1708; или (f) HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:905-992, 1408, 1409, 1529, 1530 и 1583-1590. В некоторых вариантах осуществления (a) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:831, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:846, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:856, HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:871, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:889, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:908; (b) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:834, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:848, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:859, HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:873, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:891, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:910; (c) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:831, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:846, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:856, HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:871, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:889, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:908; (d) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:836, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:849, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:855, HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:875, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:893, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:912; (e) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:978, HVR-H2 содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:896, и HVR-H3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:915; (f) HVR-L1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:839, HVR-L2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:848, HVR-L3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:863, HVR-H1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:880, HVR-H2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:898, и HVR-H3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:917; (g) HVR-L1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:840, HVR-L2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:848, HVR-L3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:868, HVR-H1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:881, HVR-H2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:899 и HVR-H3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:918; (h) HVR-L1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:841, HVR-L2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:852, HVR-L3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:865, HVR-H1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:882, HVR-H2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:900, и HVR-H3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:919; (i) HVR-L1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:842, HVR-L2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:849, HVR-L3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:866, HVR-H1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:883, HVR-H2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:902, и HVR-H3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:920; или (j) HVR-L1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:936, HVR-L2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:849, HVR-L3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:855, HVR-H1 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:885, HVR-H2 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:904, и HVR-H3 содержит
 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:922. В некоторых вариантах
 осуществления антителила содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен
 тяжелой цепи, где переменный домен легкой цепи содержит (a) HVR-L1, содержащую
 аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID
 NO:829-843, 1401, 1510-1514, 1554-1558 и 1646-1648, или аминокислотную
 последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с аминокислотной
 последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:829-843, 1401, 1510-
 1514, 1554-1558 и 1646-1648; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную
 последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:844-853, 1515-1517 и

1559-1563, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:844-853, 1515-1517 и 1559-1563; и (с) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:854-867, 1402, 1403, 1518-1522 и 1564-

1566, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:854-867, 1402, 1403, 1518-1522 и 1564-1566; и где переменный домен тяжелой цепи содержит (а) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:868-885, 1404, 1523-1525, 1567-1574 и 1649-1655, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:868-885, 1404, 1523-1525, 1567-1574 и 1649-1655; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:886-904, 1405-1407, 1526-1528, 1575-1582, 1656-1662 и 1708, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:886-904, 1405-1407, 1526-1528, 1575-1582, 1656-1662 и 1708; и (с) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:905-992, 1408, 1409, 1529, 1530 и 1583-1590, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:905-992, 1408, 1409, 1529, 1530 и 1583-1590. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1039-1218, 1422-1454, 1499-1509, 1544-1550, 1629-1636, 1641, 1643, 1664, 1669 и 1670; и/или переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1219-1400, 1455-1498, 1551-1553 и 1637-1640, 1642-1645 и 1665-1667.

[00200] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, где (а) переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1153, а переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1341; (b) переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1670, а переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1341; (с) переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1154, а переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1342; (d) переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1155, а переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1343; (e) переменный домен легкой цепи содержит

вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1635, а вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1644; или (bbb) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1636, а вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1645. В любом из приведенных выше вариантов осуществления вариабельный домен легкой цепи и/или вариабельный домен тяжелой цепи содержат аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с указанной аминокислотной последовательностью.

[00201] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах 2А, 2В, 3А, 3В, 4А, 4В, 7А и 7В публикации РСТ-заявки на патент № WO2017/062672А1, воспроизведенной ниже в виде таблиц D1-D8.

Таблица D1. Последовательности HVR легкой цепи согласно EU или Kabat

ID Ab	HVRL1	HVRL2	HVRL3
4D11	RASENIYSFLA (SEQ ID NO:829)	NSKTFAE (SEQ ID NO:844)	QHNYGTPPWT (SEQ ID NO:854)
78C5	RASENIYSFLA (SEQ ID NO:829)	NSKTFAE (SEQ ID NO:844)	QHNYGTPPWT (SEQ ID NO:854)
6G12	KSSQSLLYSSNQKNCLA (SEQ ID NO:830)	WAFTRRES (SEQ ID NO:845)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
8F11	KSSQSLLYSSNQKNCLA (SEQ ID NO:830)	LVSKLDS (SEQ ID NO:846)	MQGTHFPLT (SEQ ID NO:856)
8E10	KSSQSLLDSDGKTYLN (SEQ ID NO:832)	LVSKLDS (SEQ ID NO:846)	WQGTHFPYT (SEQ ID NO:857)
7E5	KSSQSLLYSNGKTFLS (SEQ ID NO:831)	LVSKLDS (SEQ ID NO:846)	MQGTHFPLT (SEQ ID NO:856)
7F8	SASSSVSYMY (SEQ ID NO:833)	LTSILAS (SEQ ID NO:847)	QQWSFNPYT (SEQ ID NO:858)
8F8	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:834)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
H7	SASSSVSYMY (SEQ ID NO:833)	LTSILAS (SEQ ID NO:847)	QQWSFNPYT (SEQ ID NO:858)
2H8	SASSSVSYMY (SEQ ID NO:833)	LTSILAS (SEQ ID NO:847)	QQWSFNPYT (SEQ ID NO:858)
3A2	RSSQTIHSNGNTYLE (SEQ ID NO:835)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:860)
3A7	KSSQSLLYSNGKTFLS (SEQ ID NO:831)	LVSKLDS (SEQ ID NO:846)	MQGTHFPLT (SEQ ID NO:856)
3B10	KSSQSLLYSSDQKNYLA (SEQ ID NO:836)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
4F11	RSSQTIHSNGNTYLE (SEQ ID NO:835)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:860)
6H6	KSSQSVFYSSNQKNYLA	WASTRES (SEQ ID	HQYLSSLT (SEQ ID

	(SEQ ID NO:1401)	NO:849)	NO:1402)
7A9	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:837)	KAKTLAE (SEQ ID NO:850)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO:861)
8A1	RTSENVYSNLA (SEQ ID NO:838)	AATNLAD (SEQ ID NO:851)	HHFWGTPYT (SEQ ID NO:862)
9F5	RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:839)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTRVPYT (SEQ ID NO:863)
9G1	RFSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:840)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTRVPPT (SEQ ID NO:864)
9G3	KASSNVNYMS (SEQ ID NO:841)	FTSNLPS (SEQ ID NO:852)	SGEVTQFT (SEQ ID NO:865)
10A9	RSSQTIHSNGNTYLE (SEQ ID NO:835)	KVSNRFC (SEQ ID NO:853)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:860)
11A8	KSSQSLLSNGNQKKYLT (SEQ ID NO:842)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QNDYGFPLT (SEQ ID NO:866)
12D9	KSSQSLLYSGNQKNFLA (SEQ ID NO:843)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPFT (SEQ ID NO:867)
12F9	KSSQSLLYSSDQKNYLA (SEQ ID NO:836)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
10C1	KSSQSVFYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:1401)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	HQYLSSLT (SEQ ID NO:1402)
7E9	KSSQSLLYSSNQKNCLA (SEQ ID NO:830)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
8C3	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:834)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPPT (SEQ ID NO:1403)
IB4v1	SQDVSTTVA (SEQ ID NO:1510)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYSTPPT (SEQ ID NO:1518)
IB4v2	SQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:1554)	KVSNRVS (SEQ ID NO:1559)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
6H2	SQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO:1511)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	FQGSHVPFT (SEQ ID NO:1519)
7B11	SQGVSTAVA (SEQ ID NO:1512)	WASTRHT (SEQ ID NO:1516)	HQHYSTYT (SEQ ID NO:1520)
18D8	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
18E4v1	SENVVITYVS (SEQ ID NO:1514)	GASNRYT (SEQ ID NO:1517)	GQGYSPYT (SEQ ID NO:1522)
18E4v2	SQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:1554)	KVSDRFS (SEQ ID NO:1560)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
29F6v1	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
29F6v2	SQSLVHSNGDTYLH (SEQ ID NO:1555)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
40D5	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)

43B9	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
44A8v1	SQDVSTTVA (SEQ ID NO:1510)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYSTPPT (SEQ ID NO:1518)
44A8v2	SESVDYHGTSMLMQ (SEQ ID NO:1556)	AASNVES (SEQ ID NO:1561)	QQNRKILWT (SEQ ID NO:1564)
44B4v1	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
44B4v2	SENIZYSLA (SEQ ID NO:1557)	NANSLED (SEQ ID NO:1562)	KQAYDVPWT (SEQ ID NO:1565)
29F7	RASQSIGTSIH (SEQ ID NO:1558)	FASESIS (SEQ ID NO:1563)	QQTNTWPIT (SEQ ID NO:1566)
32G1	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:834)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)

Таблица D2. Консенсусные последовательности HVR легкой цепи согласно EU или Kabat

	HVR 1,1
Консенсус 1	RXSENXYSLA (SEQ ID NO:1646)
Консенсус 2	RSSQXXXHSNGXTYLX (SEQ ID NO:1647)
Консенсус 3	KSSQSXXXSXXQXXLX (SEQ ID NO:1648)

Таблица D3. Последовательности HVR тяжелой цепи согласно EU или Kabat

ID Ab	HVR H1	HVR H2	HVR H3
4D11	FTLSSYAMS (SEQ ID NO:868)	VASISRGGSTYYP (SEQ ID NO:886)	TRGYGYRTPFAN (SEQ ID NO:905)
78C5	FTLSSYAMS (SEQ ID NO:868)	VASISRGGSTYYP (SEQ ID NO:886)	TRGYGYRTPFAN (SEQ ID NO:905)
6G12	YTFTEYTMH (SEQ ID NO:869)	IGGINPNNGGTSYS (SEQ ID NO:887)	ARGGSHYYAMDY (SEQ ID NO:906)
8E10	YTFTDYEMH (SEQ ID NO:870)	IGVIDPETGGTAYN (SEQ ID NO:888)	TSPDYYGSSYPLYAMDY (SEQ ID NO:907)
7E5	FTFSDAWMG (SEQ ID NO:871)	VAEIRDKVKNHATYYA (SEQ ID NO:889)	RLGVFDY (SEQ ID NO:908)
7F8	FSFNTYAMN (SEQ ID NO:872)	IARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:890)	VRHGDGNLWYIDV (SEQ ID NO:909)
8F8	YTVSRYWMH (SEQ ID NO:873)	IGRIDPNSGGTKYN (SEQ ID NO:891)	VLTGTDFDY (SEQ ID NO:910)
1H7	FSFNTYAMN (SEQ ID NO:872)	IARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:890)	VRHGDGNLWYIDV (SEQ ID NO:909)
2H8	FSFNTYAMN (SEQ ID NO:872)	IARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:890)	VRHGDGNLWYIDV (SEQ ID NO:909)
3A2	YPFSNFWIT (SEQ ID NO:874)	IGDIYPGSDNSNYN (SEQ ID NO:892)	AREAYYTNPGFAY (SEQ ID NO:911)
3A7	FTFSDAWMG (SEQ ID NO:871)	VAEIRDKVKNHATYYA (SEQ ID NO:889)	RLGVFDY (SEQ ID NO:908)

3B10	LTSNTYTQT (SEQ ID NO:875)	ESVIRSKSNNFSTLYA (SEQ ID NO:893)	VRHKSNRYPGVY (SEQ ID NO:912)
4F11	YPFSNFWIT (SEQ ID NO:874)	IGDIYPGSDNSNYN (SEQ ID NO:892)	AREAYYTNPGFAY (SEQ ID NO:911)
6H6	FTFSDAWMD (SEQ ID NO:876)	VAEIRNKVNNHATYYA (SEQ ID NO:894)	TSLYDGYLRFAY (SEQ ID NO:913)
7A9	FTFNTYSMN (SEQ ID NO:877)	VAHIKTKZNNFATFYA (SEQ ID NO:895)	VZHZSNNYPFAY (SEQ ID NO:914)
7B3	YTFTTYWIH (SEQ ID NO:878)	IGRNDPNSGGSNYN (SEQ ID NO:896)	VRTNWDGDF (SEQ ID NO:915)
8A1	YAFSNIWMS (SEQ ID NO:879)	IGQIYPGDGDTKYN (SEQ ID NO:897)	SREKGADYYGSTYSAWFSY (SEQ ID NO:916)
9F5	YAFSSSWMN (SEQ ID NO:880)	IGRIYPGDGDNTNYN (SEQ ID NO:898)	ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:917)
9F5a	YAFSSSWMN (SEQ ID NO:880)	RIYPGDGDNTNYNGEFRV (SEQ ID NO:1708)	ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:917)
9G1	YIFTTYWIH (SEQ ID NO:881)	IGRIDPNNGDNTNYN (SEQ ID NO:899)	VMTGTDFDY (SEQ ID NO:918)
9G3	FNFNTYAMK (SEQ ID NO:882)	IARIRSNSNDYATNYS (SEQ ID NO:900)	VGHKINNPFAH (SEQ ID NO:919)
10A9	YPFSNFWIT (SEQ ID NO:874)	IGDIYPGSDNRNFN (SEQ ID NO:901)	AREAYYTNPGFAY (SEQ ID NO:911)
11A8	FNFNTYAMN (SEQ ID NO:883)	VARIKSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:902)	VRHYSNYGWGFAY (SEQ ID NO:920)
12D9	YTFSDYYIH (SEQ ID NO:884)	IGYIYPNNGDNGYN (SEQ ID NO:903)	ARRGYYGGSYDY (SEQ ID NO:921)
12F9	FRFNTYAMT (SEQ ID NO:885)	EGVIRRKSSNFATLYA (SEQ ID NO:904)	VRHKSNKYPFVY (SEQ ID NO:922)
10C1	FTFSDAWMD (SEQ ID NO:876)	VAEIRNKINNHATYYA (SEQ ID NO:1405)	TSLYDGSYLRFAY (SEQ ID NO:1408)
7E9	YTFTEYTMH (SEQ ID NO:869)	IGGINPNNGGTSYK (SEQ ID NO:1406)	ARGGSHYYAMDY (SEQ ID NO:906)
8C3	YSFTGYMH (SEQ ID NO:1404)	IGRVNPNNGGTSYN (SEQ ID NO:1407)	VLTGGYFDY (SEQ ID NO:1409)
1B4	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
6H2	SAFSLTNYAVH (SEQ ID NO:1524)	LGVIWSSGGSTAFN (SEQ ID NO:1527)	ATHYYRSTYAFSY (SEQ ID NO:1530)
7B11v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
7B11v2	SGYTFTDFYMN (SEQ ID NO:1567)	IGDINPNNGHTTYN (SEQ ID NO:1575)	AREPYSYGSSPWYFLV (SEQ ID NO:1583)
18D8	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)

18E4v1	SRFTFSSYAVS (SEQ ID NO:1525)	VATISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1528)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
18E4v2	SGYTFTAYWMH (SEQ ID NO:1568)	IGRTHPSDSDTNYN (SEQ ID NO:1576)	ATYSNYVTGAMDS (SEQ ID NO:1584)
29F6v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
29F6v2	SGFNIKNTYIH (SEQ ID NO:1569)	IGRIDPAIGNTYA (SEQ ID NO:1577)	VSPGMDY (SEQ ID NO:1585)
40D5v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
40D5v2	SGYTFTNYWIH (SEQ ID NO:1570)	IGRIHPSDSDINYN (SEQ ID NO:1578)	VKTGTSFAS (SEQ ID NO:1586)
43B9	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
44A8	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
44B4v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
44B4v2	SGYTFTSATMH (SEQ ID NO:1571)	IGYINPNSGYSKYN (SEQ ID NO:1579)	ARWGIDGNYGGGFFDV (SEQ ID NO:1587)
45D6	YSFTDYNIH (SEQ ID NO:1572)	IGYINPNSDNTRYI (SEQ ID NO:1580)	TRGFSNLGAMDY (SEQ ID NO:1588)
29F7	FTLSNYWMN (SEQ ID NO:1573)	VAQIRLKSDNYATHYA (SEQ ID NO:1581)	TGAGGNHENY (SEQ ID NO:1589)
32G1	YTFTDYNIH (SEQ ID NO:1574)	IGYINPNNGGTTYN (SEQ ID NO:1582)	ATTYVSFSY (SEQ ID NO:1590)

Таблица D4. Консенсусные последовательности HVR тяжелой цепи согласно EU или Kabat

	HVR H1	HVR H2
Консенсус 1	YX ₁ X ₂ X ₃ XYXXH X ₁ представляет собой T или S X ₂ представляет собой F или V X ₃ представляет собой T или S (SEQ ID NO:1649)	IGXXXPX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ XYX ₆ X ₁ представляет собой N или E X ₂ представляет собой N, S или T X ₃ представляет собой G или D X ₄ представляет собой G, D или N X ₅ представляет собой T, S или N X ₆ представляет собой N, S, K или I (SEQ ID NO:1656)
Консенсус 2	YTFTXYXXH (SEQ ID NO:1650)	IGXXXPNNGGTXYN (SEQ ID NO:1657)
Консенсус 3	FTFSDAWMX ₁ X ₁ представляет собой D или G (SEQ ID NO:1651)	VAEIRX ₁ KX ₂ X ₃ NHATYYA X ₁ представляет собой N или D X ₂ представляет собой V или I X ₃ представляет собой N или K (SEQ ID NO:1658)

Консенсус 4	FXX ₁ X ₂ X ₃ YX ₄ MX ₅ X ₁ представляет собой F или L X ₂ представляет собой N или S X ₃ представляет собой T или N X ₄ представляет собой A, S или W X ₅ представляет собой N, K или T (SEQ ID NO:1652)	XX ₁ XIX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ ATXYX ₉ X ₁ представляет собой A или G X ₂ представляет собой R или K X ₃ представляет собой S, T, R или L X ₄ представляет собой K или N X ₅ представляет собой S, E или Q X ₆ представляет собой N, S или D X ₇ представляет собой N или D X ₈ представляет собой Y или F X ₉ представляет собой A или S (SEQ ID NO:1659)
Консенсус 5	FXFNTYAMN (SEQ ID NO:1653)	XAXIRSKSNNYATXYA (SEQ ID NO:1660)
Консенсус 6	YXFX ₁ X ₂ XWX ₃ X X ₁ представляет собой S или T X ₂ представляет собой N, S или T X ₃ представляет собой I или M (SEQ ID NO:1654)	IGXIX ₁ PX ₂ XX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ N X ₁ представляет собой Y или D X ₂ представляет собой G или N X ₃ представляет собой G или D X ₄ представляет собой N или D X ₅ представляет собой T, R или S X ₆ представляет собой N или K X ₇ представляет собой Y или F (SEQ ID NO:1661)
Консенсус 7	YXFSNXWIX (SEQ ID NO:1655)	IGXIYPGXGDTNYN (SEQ ID NO:1662)

Таблица D5. Каркасные последовательности легкой цепи согласно EU или

Kabat

ID Ab	FR1 VL	FR2 VL	FR3 VL	FR4 VL
4D11	DIZVTQSPASL SASVGETVTIT C (SEQ ID NO:923)	WYQLKQGKSPQL LVY (SEQ ID NO:940)	GVPSRFSGSGSGTQ FS LRINSLQPEDFGSY YC (SEQ ID NO:950)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
78C5	DIZVTQSPASL SASVGETVTIT C (SEQ ID NO:923)	WYQLKQGKSPQL LVY (SEQ ID NO:940)	GVPSRFSGSGSGTQ FS LRINSLQPEDFGSY YC (SEQ ID NO:950)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
6G12	TMSQSPSSLA VSVGEKVTM SC (SEQ ID NO:924)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTLTISSVKAEDL AVYYC (SEQ ID NO:951)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
8F11	DVZMTQTPLT LSVTIGQPASI SC (SEQ ID NO:925)	WLLQRPQGSPKR LIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGT DFTLKISRLEADDL GIYYC (SEQ ID NO:952)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
8E10	DVZMTQTPLT LSVTIGQPASI SC (SEQ ID	WLLQRPQGSPKR LIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFTGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYYC (SEQ ID	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)

	NO:925)		NO:953)	
7E5	DVZMTQTPLT LSVTIGQPASI SC (SEQ ID NO:925)	WLLQRPQGSPKR LIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGT DFTLKISRLEADDL GIYYC (SEQ ID NO:952)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
7E5v2	DVVMQTQTPLT LSVTIGQPASI SC (SEQ ID NO:931)	WLLQRPQGSPKR LIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGT DFTLKISRLEADDL GIYYC (SEQ ID NO:952)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
7F8	VLTQSPALMS ASPGEKVTMT C (SEQ ID NO:926)	WYQQKPRSSPKP WIY (SEQ ID NO:943)	GVPARFSGSGSGTS YSLTINNMEAEDA ATYYC (SEQ ID NO:954)	FGGGTKLVIK (SEQ ID NO:970)
8F8	DVZMTQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:927)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
1H7	VLTQSPAIMZ ASPGEKVTMT C (SEQ ID NO:928)	WYQQKPRSSPKP WIY (SEQ ID NO:943)	GVPARFSGSGSGTS YSLTISSMEAEDAA TYYC (SEQ ID NO:956)	FGGGTKLVIK (SEQ ID NO:970)
2H8	NVLTQSPALM SASPGEKVTM TC (SEQ ID NO:929)	WYQQKPRSSPKP WIY (SEQ ID NO:943)	GVPARFSGSGSGTS YSLTISSMEAEDAA TYYC (SEQ ID NO:956)	FGGGTKLVIK (SEQ ID NO:970)
3A2	DVVMQTQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:930)	WYLRKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:945)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYYC (SEQ ID NO:957)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:971)
3A7	DVVMQTQTPLT LSVTIGQPASI SC (SEQ ID NO:931)	WLLQRPQGSPKR LIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGT DFTZKISRLEADDL GIYYC (SEQ ID NO:958)	FGGGTKLEMK (SEQ ID NO:972)
3B10	ITMSQSPSSLA VSVGEKVTM SC (SEQ ID NO:932)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTLTISSVKAEDL AVYCC (SEQ ID NO:959)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
4F11	DVZMTQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:927)	WYLRKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:945)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEGEDL GVYYC (SEQ ID NO:960)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:971)
6H6	QTQSPSSLAV SAGEKVTLS (SEQ ID NO:1410)	WYQQKPGQSPKL LIS (SEQ ID NO:1413)	GVPDRFTGSGFGT DFTLTISSVQGEDL AVYYC (SEQ ID NO:1414)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)

7A9	QMSQSPACLZ AZVGESVTIT C (SEQ ID NO:933)	WYQQKQGKSPKL VVY (SEQ ID NO:946)	GVPSRFSGRGSGTQ FFLKINSZQREDFG SYYC (SEQ ID NO:961)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
8A1	DIQMTQSPAS LSVSVGETVTI TC (SEQ ID NO:934)	WYQQKQGKSPQL LVY (SEQ ID NO:947)	GVPSRFSASGSATQ FS LKINSLQSADFGSY YC (SEQ ID NO:962)	FGGGTKLEMN (SEQ ID NO:974)
9F5	DVZMTQNPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:935)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEADDL GVYLC (SEQ ID NO:963)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
9F5v2	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:930)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEADDL GVYFC (SEQ ID NO:1668)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
9G1	DVLMQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:936)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLRISGVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:964)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
9G3	NVLTQSPALI WAZPGEKVT MTC (SEQ ID NO:937)	WXXXKPRSSPKP GIY (SEQ ID NO:948)	GVPGRFSGSGSGT YXSFKISSMEGKM GPLIIFC (SEQ ID NO:965)	FGGGTKLEMK (SEQ ID NO:975)
10A9	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:930)	WYLRKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:945)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYYC (SEQ ID NO:957)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:971)
11A8	DIZMTQSPSSL TVTAGEKVT MSC (SEQ ID NO:938)	WYQQKPGQPZKL LIY (SEQ ID NO:949)	GVRDRFTGSGZGT DFTLTISSVQGEDL AIYYC (SEQ ID NO:966)	FGGGTKLEMK (SEQ ID NO:972)
12D9	TQSPSSLAVS VGEKVTMTC (SEQ ID NO:939)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTLTISTVKAEDL AVYYC (SEQ ID NO:967)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
12F9	TMSQSPSSLA VSVGEKVTM SC (SEQ ID NO:924)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTLTISSVKAEDL AVYCC (SEQ ID NO:959)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
10C1	QTQVFLSLLL WVSGTCGNI MLTQSPSSLA VSAGEKVTLS C (SEQ ID	WYQQKPGQSPKL LIS (SEQ ID NO:1413)	GVPDRFTGSGSGT DFTLTINSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1415)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)

	NO:1411)			
7E9	DIVMSQSPSSL AVSVGEKVT MSC (SEQ ID NO:1412)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTLTISSVKAEDL AVYYC (SEQ ID NO:951)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
8C3	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:930)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:955)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
IB4v1	DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKA (SEQ ID NO:1531)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGFGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1535)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
IB4v2	ZVVTQTPLS LPVSLGDQAS FSCRS (SEQ ID NO:1591)	WFLQKPGQSPKL LIF (SEQ ID NO:1597)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
6H2	DVLMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRS (SEQ ID NO:1532)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYYC (SEQ ID NO:957)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
7B11	DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKA (SEQ ID NO:1531)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DYTLTISSVQAEDL ALYYC (SEQ ID NO:1536)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18D8	DIVMTQSHKF MSTSIGARVSI TCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGFGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1535)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18E4v1	DIVMTQSPKS MSMSGERV TLTCKA (SEQ ID NO:1534)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSAT DFTLTISSVQAEDL ADYHC (SEQ ID NO:1537)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18E4v2	NIVMTQSPKS MSMSGERV TLTCKA (SEQ ID NO:1592)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSAT DFTLTISSVQAEDL ADYHC (SEQ ID NO:1537)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18E4v3	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRS (SEQ ID NO:1593)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLRISRVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:1601)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
29F6v1	DIVMTQSHKF MSTSIGARVSI TCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)

29F6v2	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISCRS (SEQ ID NO:1593)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
40D5	DIVMTQSHKF MSTSIGARVSI TCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
43B9	DIVMTQSHKF MSTSIGARVSI TCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44A8v1	DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKA (SEQ ID NO:1531)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44A8v2	DIVLTQSPASL AVSLGQRATI SCRA (SEQ ID NO:1594)	WYQQKPGQPPKL LIY (SEQ ID NO:1598)	GVPARFSGSGSGT DFSLNIHPVEEDDI AMYFC (SEQ ID NO:1602)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44B4v1	DIVMTQSHKF MSTSIGARVSI TCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGT DFTFTISSVQAEDL AVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44B4v2	DIQMTQFPAS LAAXVGESVT ITCRA (SEQ ID NO:1595)	WYQQKQGKSPQL LIY (SEQ ID NO:1599)	GVPSRFSGSGSGTQ YSMKINSMQPEDT AIYFC (SEQ ID NO:1603)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
29F7	ILLTQSPAILS VSPGERVSFS C (SEQ ID NO:1596)	WYQQRTNGSPRL LIK (SEQ ID NO:1600)	GIPSRFSGSGSGTD FTLNINSVESEDIA DYVC (SEQ ID NO:1604)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)
32G1	DVVMQTPLS LPVSLGDQAS ISC (SEQ ID NO:930)	WYLQKPGQSPKL LIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDL GVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLELK (SEQ ID NO:969)

Таблица D6. Каркасные последовательности тяжелой цепи согласно EU или

Kabat

ID Ab	FR1 VH	FR2 VH	FR3 VH	FR4 VH
44D11	EVKLVESGGGLVK PGGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:976)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSVQGRFTFSRDNA RNILYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1008)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)
78C5	EVKLVESGGGLVK PGGSLKLSCAASG	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSVQGRFTFSRDNA RNILYLQMSSLRSE	WGQGTLVTVS A (SEQ ID

	(SEQ ID NO:976)		DTAMYVC (SEQ ID NO:1008)	NO:1029)
6G12	EVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSG (SEQ ID NO:977)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGKASLTVDKS SSTAYMELHSLASD DSAVYYC (SEQ ID NO:1009)	WGQGTSVTVS S (SEQ ID NO:1030)
8E10	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASG (SEQ ID NO:978)	WVKQTPVHGLEW (SEQ ID NO:997)	QKFKGKAILTADKS SSTAYMELRSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1010)	WGQGTSVTVS S (SEQ ID NO:1030)
7E5	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASG (SEQ ID NO:979)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSK STVYLQMNTLRAD DTGIYYC (SEQ ID NO:1011)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
7F8	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:980)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRITCSRDDS ENMFYLQLSSLKTE DTAMYVC (SEQ ID NO:1012)	WGTGTTVTVS T (SEQ ID NO:1032)
8F8	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASG (SEQ ID NO:981)	WVKQRPGRGLEW (SEQ ID NO:1000)	EKFKTKATLTVDKP SSTAYMQVSSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1013)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
IH7	ZVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:982)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTCSRDDS ENMFYLQLSSLKTE DTAIYYC (SEQ ID NO:1014)	WGTGTTVTVS S (SEQ ID NO:1033)
2HS	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:980)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTCSRDDS ENMFYLQLSSLKTE DTAMYVC (SEQ ID NO:1015)	WGTGTTVTVS S (SEQ ID NO:1033)
3A2	QVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKTSG (SEQ ID NO:983)	WVKQRPQGGLV W (SEQ ID NO:1001)	EKFKTKATLTVDTS SSTAYMHLSSLTSE DSAVYFC (SEQ ID NO:1016)	WGQGTTLTVS T (SEQ ID NO:1034)
3A7	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASG (SEQ ID NO:979)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSK STVYLQMNTLRAD DTGIYYC (SEQ ID NO:1011)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
3B10	EVQLVZZGRGZSQGKGSXZZGRAZRC (SEQ ID NO:984)	GVPQGPQKGREW (SEQ ID NO:1002)	DSVKDRFTZSRDDS ESLFYQMSZZKZE DTAMYYZ (SEQ ID NO:1017)	WGQGTIVTVS (SEQ ID NO:1035)
4F11	QVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKTSG (SEQ ID NO:983)	WVKQRPQGGLV W (SEQ ID NO:1001)	EKFKTKATLTVDTS SSTAYMHL S LTSEDSAVYFC	WGQGTTLTVS T (SEQ ID NO:1034)

			(SEQ ID NO:1016)	
6H6	EVKLEESGGGLVQP GGSMKLSCTASG (SEQ ID NO:985)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSK STVYLQMNSLRTE TGIYYC (SEQ ID NO:1018)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)
7A9	LSCAASG (SEQ ID NO:986)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTISRDDSE SMLYLQMZNKTE DTAMYCYC (SEQ ID NO:1019)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)
7B3	QVQLQQSGAVLVK PGASVKLSCKASG (SEQ ID NO:987)	WVKQRPGRGPEW (SEQ ID NO:1003)	EKFRNKAILTVDKP SSTAYMQLNSLTSE DZAVYYC (SEQ ID NO:1020)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
8A1	EVQLQQSGAELVK PGASVKISCKASG (SEQ ID NO:988)	WVKQRPGKGLEW (SEQ ID NO:1004)	GKFEGKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSE DSAVYFC (SEQ ID NO:1021)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)
9F5	QVQLQQSGPELVK PGASLKISCKASG (SEQ ID NO:989)	WVKQRPGKGLEW (SEQ ID NO:1004)	GEFRVRATLTADTS STTAYMQLSSLTSE DSAVYFC (SEQ ID NO:1022)	WGQGASVTVS S (SEQ ID NO:1036)
9G1	QVQLQQSGAELVK PGASVKLSCKASG (SEQ ID NO:981)	WVKQRPGRGPEW (SEQ ID NO:1003)	EKFKTKATLTVDKP SSTADMQLSSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1023)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
9G3	EVQLVESGGGLVQ PKGSLKLSCAAFG (SEQ ID NO:990)	WVRQTPGKGLEW (SEQ ID NO:1005)	DSVKDRFTISRDDSE SIVYVQMNNLKTED TGMYSY (SEQ ID NO:1024)	WGRGTLV (SEQ ID NO:1037)
10A9	QVQLQQSGAEVVK PGASVKMSCKTSG (SEQ ID NO:991)	WVKQRPGQGLV W (SEQ ID NO:1001)	ERFKTKATLTVDT SSTAYMHLSSLTSE DSAVYFC (SEQ ID NO:1025)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)
11A8	EVQLVESGGRLVQP KGSLLKLSCAASG (SEQ ID NO:992)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTISRDDSE SMLYLQMNNLKT DTAMYCYC (SEQ ID NO:1026)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)
12D9	QVQLQQYGPPELVK PGASVKMSCKVSG (SEQ ID NO:993)	WMKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:1006)	QEFKGGKATLTVDKS SS TAYMELRSLTFEDS AVYZC (SEQ ID NO:1027)	WGQGT (SEQ ID NO:1038)
12F9	WRIGQGKGSLLKLA RAARG (SEQ ID NO:994)	RVRQGPGRGKREW (SEQ ID NO:1007)	DSVKDRFRASRDD ES MLYVQMSNWKQE	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)

			DT AMYYG (SEQ ID NO:1028)	
iOCi	GVQSEVKFEESGG GLVQPGGSMKLSCTASG (SEQ ID NO:1416)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSK SSVSLQMNSLRTEDTGIYYC (SEQ ID NO:1419)	WGQGTTLTVSA (SEQ ID NO:1029)
7E9	QVQLQQSGPELVK PGASVKISCKTSG (SEQ ID NO:1417)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGKATLTVDRS SSTAYMELRSLTSEDSAVYYC (SEQ ID NO:1420)	WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:1030)
SC3	QVQLQQSGPDLVK PGASVKISCKASG (SEQ ID NO:1418)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGKAILTVDKS SSTAYMELRSLTSEDSAVYYC (SEQ ID NO:1421)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
1B4	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNANKFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
6H2	QVQLQESGPGLVQP SQLSIICTV (SEQ ID NO:1540)	WIRQSPGKGLEW (SEQ ID NO:1541)	AAFISRLNISKDNSK SQVFFKMNSLQSDDTAIYYC (SEQ ID NO:1543)	WGQGTTLTVSA (SEQ ID NO:1029)
7B11v1	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNANKFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
7B11v2	EVQZQQSGPELVK GASVKISCKA (SEQ ID NO:1605)	WVKQSLGKSLEW (SEQ ID NO:1613)	QKFKGKATLTVDKS SSTAYMELRSLTXEESAVYYC (SEQ ID NO:1618)	RGTGTTVTV (SEQ ID NO:1626)
18D8	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNANKFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
18E4v1	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNANKFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
18E4v2	QVQLQQPGAELVK PGASVKVSCKA (SEQ ID NO:1606)	WVKEKPGQGLEW (SEQ ID NO:1614)	HNFKGKATLTVDKS SSTAYMQLNSLTSEDSAVYYC (SEQ ID NO:1619)	WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:1030)
29F6v1	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNANKFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)

			NO:1542)	
29F6v2	QVQLQQSVAELVR PGASVKLSCTA (SEQ ID NO:1607)	WVKQRPEQGLEW (SEQ ID NO:1615)	PKFQATATITVATSS NSAYLQLSSLASED TAIYYC (SEQ ID NO:1620)	WGHGTSVTVS S (SEQ ID NO:1627)
40D5v1	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYVC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
40D5v2	QVQLQQSGAELVK PGASVKVSCKA (SEQ ID NO:1608)	WVKQRPGQGLEW (SEQ ID NO:1616)	QKFKGKATLTVDKS SSTAYMQILSSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1621)	WSQGTLVTVS (SEQ ID NO:1628)
43B9	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYVC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
44A8	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYVC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
44B4v1	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYVC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
44B4v2	XXXXXQSGTELAR PGASVKMPCKA (SEQ ID NO:1609)	WVKQRPGQGLEW (SEQ ID NO:1616)	QKFKDKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSEE SAVYYC (SEQ ID NO:1622)	WGTGTTVTVS S (SEQ ID NO:1033)
45D6	QVQLQQSGRELVK PGASVKMSCMSSG (SEQ ID NO:1610)	WVIQSHGESLEW (SEQ ID NO:1617)	QKFKGKATLTVNKS SSTAYMELRSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1623)	WGQGTSVTVS S (SEQ ID NO:1030)
29F7	QVKLEESGGGLVQ PGGSMKLSVASG (SEQ ID NO:1611)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSK SSVYLQMNNLRAV DTGIYYC (SEQ ID NO:1624)	WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO:1031)
32G1	QVQLQQSGPELVKP GASVQMSCEASG (SEQ ID NO:1612)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGKATLTVNKS SSTAYIELRSLTSED SAVYHC (SEQ ID NO:1625)	WGQGTLVTVS A (SEQ ID NO:1029)

Таблица D7. Гуманизированные последовательности варибельной области легкой цепи

Вариант антитела	Гуманизированные последовательности
Антитело 4D11	Антитело 4D11

4D11V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRL LIYNSKTFAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1040)
4D11V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1041)
4D11V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLI YNSKTFAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1042)
4D11V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1043)
4D11V1-39	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1044)
4D11V1-33	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDIATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1045)
4D11V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLI YNSKTFAEGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1046)
4D11V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRASENIYSFLAWYLQKPGQSPQLLI YNSKTFAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1047)
4D11V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENIYSFLAWFQQRPGQSPRRLI YNSKTFAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1048)
4D11V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASENIYSFLAWYQQKPGQPPKLL IYNSKTFAEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1049)
Антитело 7C5	Антитело 7C5
7C5V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLI IYNSKTFAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTP PWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1040)
7C5V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1041)
7C5V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLI YNSKTFAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1042)
7C5V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1043)
7C5V1-39	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPP

	WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1044)
7C5V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDIATYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1045)
7C5V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLI YNSKTFAEGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHHYGTPP WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1046)
7C5V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRASENIYSFLAWYLQKPGQSPQLLI YNSKTFAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1047)
7C5V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENIYSFLAWFQQRPGQSPRRLI YNSKTFAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1048)
7C5V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASENIYSFLAWYQQKPGQPPKLLI YNSKTFAEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHHYGT PPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1049)
Антитело 6G12	Антитело 6G12
6G12V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG QPPKLLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1051)
6G12V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWFQQRPG QSPRRLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QQYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1052)
6G12V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYLQKPGQ SPQLLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQ QYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1053)
6G12V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQ YYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1054)
6G12V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1055)
6G12V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG QAPRLLIYWAFTRRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ YYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1056)
6G12V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDIATYYCQ YYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1057)
6G12V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWAFTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ YYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1058)
6G12V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG QAPRLLIYWAFTRRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ YYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1059)
6G12V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG

	QAPRLLIYWAFTRRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1060)
Антитело 8F11	Антитело 8F11
8F11V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWFQQRPGQS PRRLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1062)
8F11V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWYLQKPGQSP QLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1063)
8F11V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQP PKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1064)
8F11V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCMQ GTHFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1065)
8F11V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKA PKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCMQGT HFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1066)
8F11V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQ GTHFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1067)
8F11V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1068)
8F11V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQ APRLIYL VSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1069)
8F11V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQA PRLIYL VSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQGT HFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1070)
8F11V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQA PRLIYL VSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1071)
Антитело 8E10	Антитело 8E10
8E10V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWFQQRPGQ SPRRLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCW QGTHFPYTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1073)
8E10V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWYLQKPGQS PQLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQ GTHFPYTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1074)
8E10V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLDSDGKTYLNWYQQKPG QPPKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC WQGTHFPYTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1075)
8E10V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLDSDGKTYLNWYQQKPGK APKLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCWQ

	GTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1076)
8E10V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPG KAPKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCW QGTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1077)
8E10V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCWQ GTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1078)
8E10V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDFATYYCWQ GTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1079)
8E10V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGQ APRLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCWQ GTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1080)
8E10V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPG QAPRLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCW QGTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1081)
8E10V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGQ APRLLIYLVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCWQ GTHFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1082)
Антитело 7E5	Антитело 7E5
7E5V2-30	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWFQQRPGQ SPRRLIYLVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1062)
7E5V2-28	DIVMTQSPSLPVTGEPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWYLQKPGQS PQLLIYLVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1063)
7E5V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQ PPKLLIYLVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCM QGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1064)
7E5V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1065)
7E5V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1066)
7E5V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1067)
7E5V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDFATYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1068)
7E5V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQ APRLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1069)
7E5V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQA

	PRLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQGT HFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1070)
7E5V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQA PRLLIYLVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCMQG THFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1071)
Антитело 7F8	Антитело 7F8
7F8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1084)
7F8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1085)
7F8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1086)
7F8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSFNPYT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1087)
7F8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1088)
7F8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDIATYYCQQWSFNPYT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1089)
7F8V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1090)
7F8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCSASSSVSYMYWYLQKPGQSPQLLIY LTSILASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1091)
7F8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCSASSSVSYMYWFQQRPGQSPRRLI YLTSILASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1092)
7F8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASSSVSYMYWYQQKPGQPPKLLI YLTSILASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSFNP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1093)
Антитело 8F8	Антитело 8F8
8F8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQ SPRRLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STHVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1095)
8F8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYWLQKPGQ SPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STHVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1096)
8F8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QPPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCS

	QSTHVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1097)
8F8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSQS THVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1098)
8F8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQ STHVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1099)
8F8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQ STHVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1100)
8F8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QAPRLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSQ STHVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1101)
8F8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSQS THVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1102)
8F8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSQS THVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1103)
8F8V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQS THVPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1104)
Антитело 1H7	Антитело 1H7
1H7V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1085)
1H7V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1084)
1H7V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILA SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO:1086)
1H7V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1088)
1H7V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSFNPYT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1087)
1H7V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSFNPYT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1089)
1H7V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSFNPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1090)

1H7V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCSASSSVSYMYWYLQKPGQSPQLLIY LTSILASGVPDFRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPHY FGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1091)
1H7V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCSASSSVSYMYWFQQRPGQSPRRLI YLTSILASGVPDFRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPHY YTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1092)
1H7V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASSSVSYMYWYQKPGQPPKLLI YLTSILASGVPDFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSFNPHY TFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1093)
Антитело 2H8	Антитело 2H8
2H8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPHY TFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1084)
2H8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSYMYWYQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPHY TFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1085)
2H8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCSASSSVSYMYWYQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQWSFNPHY FGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1086)
2H8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSFNPHY FGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1087)
2H8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCSASSSVSYMYWYQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPHY TFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1088)
2H8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSYMYWYQKPGKAPKLLI YLTSILASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSFNPHY FGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1089)
2H8V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQKPGQAPRLLI YLTSILASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSFNPHY TFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1090)
2H8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCSASSSVSYMYWYLQKPGQSPQLLIY LTSILASGVPDFRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPHY TFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1091)
2H8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCSASSSVSYMYWFQQRPGQSPRRLI YLTSILASGVPDFRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPHY YTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1092)
2H8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASSSVSYMYWYQKPGQPPKLLI YLTSILASGVPDFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSFNPHY YTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1093)
Антитело 3A2	Антитело 3A2
3A2 V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWFQQRPGQS PRRLIYKVSNRFSGVPDFRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1108)
3A2 V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWYLQKPGQSP

	QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1109)
3A2 V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQ PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1110)
3A2 V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQA PRLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1111)
3A2 I-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1112)
3A2 I-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1113)
3A2 VI -39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1114)
3A2 V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQ APRLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCFQGS SHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1115)
3A2 VI -5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCFQGS SHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1116)
3A2 V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQA PRLLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1117)
Антитело 3A7	Антитело 3A7
3A7 V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWFQQRPGQ SPRRLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1062)
3A7 V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWYLQKPGQS PQLLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1063)
3A7 V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQ PKLLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCM QGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1064)
3A7 VI -39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1067)
3A7 I-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKA PKLLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCMQGT HFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1066)
3A7 I-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCMQ GTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1065)

3A7 VI -33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGK APKLLIYLVSKLDSGVPSPRFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDIATYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1068)
3A7 V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQ APRLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCMQG THFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1069)
3A7 V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQA PRLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQGT HFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1070)
3A7 V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQA PRLLIYLVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCMQGT HFPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1071)
Антитело 3B10	Антитело 3B10
3B10V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1120)
3B10V2-28	DIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYLQKPGQ SPQLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCQ QYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1121)
3B10V2-30	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWFQQRPG QSPRLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYC QQYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1122)
3B10V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1123)
3B10V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGK APKLLIYWASTRESGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQY YSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1124)
3B10V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1125)
3B10V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1126)
3B10V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1127)
3B10V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSPRFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDIATYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1128)
3B10V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YYSYPLTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO:1129)
Антитело 4F11	Антитело 4F11
4F11V2-30	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWFQQRPGQS

	PRRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQG SHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1108)
4F11V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1109)
4F11V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPG QPPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCF QGSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1110)
4F11V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQA PRLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1111)
4F11V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQ APRLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCFQG SHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1115)
4F11V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCFQG SHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1113)
4F11V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1114)
4F11V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1112)
4F11V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1116)
4F11V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQA PRLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1117)
Антитело 6H6	Антитело 6H6
6H6V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CHQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1500)
6H6V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG QSPQLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1501)
6H6V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWFQQR GQSPRRLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CHQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1502)
6H6V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1503)
6H6V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1504)

6H6V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1505)
6H6V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVP SRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1506)
6H6V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1507)
6H6V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFATYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1508)
6H6V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1509)
Антитело 7A9	Антитело 7A9
7A9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLI YKAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQH HYGTP FTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1132)
7A9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLI YKAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCQH HYGTPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1133)
7A9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLI YKAKTLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQH HYGTP FTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1134)
7A9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLI YKAKTLAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQH HYGTPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1135)
7A9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLI YKAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQH HYGTPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1136)
7A9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLI YKAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQH HYGTPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1137)
7A9V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLI YKAKTLAEGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQH HYGTPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1138)
7A9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRASENIYSYLAWYQQKPGQSPQLLI YKAKTLAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQH HYGT PFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1139)
7A9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASENIYSYLAWYQQKPGQPPKLLI YKAKTLAEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYCQH HYGT PFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1140)
7A9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENIYSYLAWYQQKPGQSPRRLI YKAKTLAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQH HYGT

	PFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1141)
Антитело 8A1	Антитело 8A1
8A1V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSENVYSNLAWYQQKPGQAPRLLIYAATNLADGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1143)
8A1V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSENVYSNLAWYQQKPGQAPRLLIYAATNLADGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1144)
8A1V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1145)
8A1V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1146)
8A1V1-39	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1147)
8A1V1-33	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1148)
8A1V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRTSENVYSNLAWYQQKPGQAPRLLIYAATNLADGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFVAVYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1149)
8A1V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSENVYSNLAWYQQKPGQSPQLLIYAATNLADGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1150)
8A1V2-30	DVVMTQSPLSLPVTGQPASISCRSENVYSNLAWYQQKPGQSPRRLLIYAATNLADGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1151)
8A1V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSENVYSNLAWYQQKPGQPPKLLIYAATNLADGVPDFRSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHHFWGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1152)
Антитело 9F5	Антитело 9F5
9F5V2-30	DVVMTQSPLSLPVTGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQSPRRLLIYKVS NRFSGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1154)
9F5V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1155)
9F5V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQPPKLLIYKVS NRFSGVPDFRSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1156)
9F5V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQAPRLLIYKVS NRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCSQSTRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1157)

9F5V1-33	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPED IATYYCSQ STRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1158)
9F5V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPG QAPRLLIYKVS NRFSGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCSQ STRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1159)
9F5V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCSQ STRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1160)
9F5V1-39	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCSQ STRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1161)
9F5V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGK APKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCSQS TRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1162)
9F5V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVS NRFSGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCSQS TRVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1163)
9F5-L1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQ SPQLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1663)
9F5-L2	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPG QSPQLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCS QSTRVPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO:1664)
Антитело 9G1	Антитело 9G1
9G1V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRFSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQ SPRRLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1165)
9G1V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRFSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQ SPQLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1166)
9G1V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QPPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAE DVAVYYCS QSTRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1167)
9G1V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVS NRFSGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCSQS TRVPPTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO:1168)
9G1V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QAPRLLIYKVS NRFSGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCSQ STRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1169)
9G1V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGK APKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCSQS TRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1170)
9G1V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCSQ

	STRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1171)
9G1V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQ STRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1172)
9G1V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQ STRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1173)
9G1V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVS NRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQS TRVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1174)
Антитело 9G3	Антитело 9G3
9G3V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKL LIYFTSNLPSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSGEVTQF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1176)
9G3V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLL IYFTSNLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSGEVTQF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1177)
9G3V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLLI YFTSNLPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSGEVTQFTF GGTKVEIK (SEQ ID NO:1178)
9G3V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASSNVNYMSWYQQKPGQAPRLL IYFTSNLPSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSGEVTQFT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1641)
9G3V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLLI YFTSNLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSGEVTQFTF GGTKVEIK (SEQ ID NO:1179)
9G3V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASSNVNYMSWYQQKPGQAPRL LIYFTSNLPSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSGEVTQF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1180)
9G3V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASSNVNYMSWYQQKPGQAPRLL IYFTSNLPSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSGEVTQF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1181)
9G3V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCKASSNVNYMSWYLQKPGQSPQLLI YFTSNLPSGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSGEVTQ FTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1182)
9G3V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASSNVNYMSWFQQRPGQSPRRLI YFTSNLPSGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSGEVTQF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1183)
9G3V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASSNVNYMSWYQQKPGQPPKLLI YFTSNLPSGVPDFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSGEVTQFT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1184)
Антитело 10A9	Антитело 10A9
10A9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWFQQRPGQS PRRLIYKVS NRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1186)

10A9V2-28	DIVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCRSSQTIHSNGNTYLEWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQG SHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1187)
10A9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQ PPKLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1188)
10A9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFCGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1189)
10A9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQ APRLLIYKVSNRFCGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1190)
10A9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGK APKLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTFISSLQPEDATYYCFQ GSHVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1191)
10A9V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFCGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1192)
10A9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1193)
10A9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1194)
10A9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGS HVPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1195)
Антитело 11A8	Антитело 11A8
11A8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1197)
11A8V2-30	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQRPG QSPRLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1198)
11A8V2-28	DIVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1199)
11A8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQTIHSNGNTYLEWYQQKPGK KAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTFISSLQPEDATYYCQ NDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1200)
11A8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ NDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1201)
11A8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ NDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1202)

	DYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1202)
11A8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1203)
11A8V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ NDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1204)
11A8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCQ NDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1205)
11A8V1-39	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCKSSQSLNLSGNQKKYLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ NDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1206)
Антитело 12D9	Антитело 12D9
12D9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYY CQYYSYPFTEFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1208)
12D9V2-28	DIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QYYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1209)
12D9V2-30	DVVMTQSPSLPVTLPGEPAISCKSSQSLLYSGNQKNFLAWFQQRPG QSPRRLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QYYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1210)
12D9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCQ YYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1211)
12D9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQ QYYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1212)
12D9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QYYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1213)
12D9V1-33	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLQPEDIAVYYCQ QYYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1214)
12D9V3-11	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFAVYYCQ YYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1215)
12D9V1-39	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQ QYYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1216)
12D9V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ YYSYPFTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1217)
Антитело 12F9	Антитело 12F9

12F9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQYYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1120)
12F9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QYYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1121)
12F9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWFQQRPG QSPRRLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QYYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1122)
12F9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ YYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1125)
12F9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQ QYYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1123)
12F9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQ QYYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1124)
12F9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ YYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1128)
12F9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ YYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1127)
12F9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFATYYCQ QYYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1126)
12F9V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1129)
Антитело 10C1	Антитело 10C1
10C1V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CHQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1423)
10C1V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWFQQRPG QSPRRLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1424)
10C1V2-28	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1425)
10C1V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYC HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1426)
10C1V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC

	HQYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1427)
10C1V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1428)
10C1V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQ YLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1429)
10C1V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1430)
10C1V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1431)
10C1V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCH QYLSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1432)
Антитело 7E9	Антитело 7E9
7E9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1434)
7E9V2-28	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QYYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1435)
7E9V2-30	DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWFQQRPG QSPRRLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC QYYYSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:1436)
7E9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1437)
7E9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1438)
7E9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1439)
7E9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1440)
7E9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1441)
7E9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1442)
7E9V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPG

	QAPRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1443)
Антитело 8C3	Антитело 8C3
8C3V2-30	DVVMTQSPLSLSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQ SPRRLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1445)
8C3V2-28	DIVMTQSPLSLSPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPG QSPQLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC SQSTHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1446)
8C3V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QPPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCS QSTHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1447)
8C3V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVS NRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSQS THVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1448)
8C3V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQ STHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1449)
8C3V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCS QSTHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1450)
8C3V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG KAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQ STHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1451)
8C3V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGK APKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSQS THVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1452)
8C3V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QAPRLLIYKVS NRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSQ STHVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1453)
8C3V3-20	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVS NRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQS THVPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:1454)

ТАБЛИЦА D8. Гуманизированные последовательности переменной области тяжелой цепи

Вариант антитела	Гуманизированные последовательности
Антитело 4D11	Антитело 4D11
4D11V4-59	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKG LEWVASISRGGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1220)
4D11V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGLVTVSS (SEQ ID

	NO:1221)
4D11V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)
4D11V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)
4D11V3-30	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1223)
4D11V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTLSSYAMSWVRQAPGQ GLEWVASISRGGSTYYPQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1224)
4D11V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLSSYAMSWVRQAPG QGLEWVASISRGGSTYYPQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1225)
4D11V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTLSSYAMSWVRQMPGK GLEWVASISRGGSTYYPPSFQGVVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1226)
4D11V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKG LEWVASISRGGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1227)
4D11V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKG LEWVASISRGGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1228)
Антитело 7C5	Антитело 7C5
7C5V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKG LEWVASISRGGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1220)
7C5V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1221)
7C5V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)
7C5V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGK GLEWVASISRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)

7C5V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPG KGLEWVASISRGGSTYYPPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1223)
7C5V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTLSSYAMSWVRQAPG QGLEWVASISRGGSTYYPPQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1224)
7C5V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLSSYAMSWVRQAPG QGLEWVASISRGGSTYYPPQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1225)
7C5V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTLSSYAMSWVRQMPGK GLEWVASISRGGSTYYPPSFQGVQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1226)
7C5V4-39	QLQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKG LEWVASISRGGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1227)
7C5V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKG LEWVASISRGGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTRGYGYRTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1228)
Антитело 6G12	Антитело 6G12
6G12V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTEYTMHWVRQAPG QGLEWIGGINPNNGGTSYSQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1230)
6G12V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTEYTMHWVRQMPG KGLEWIGGINPNNGGTSYSPSFQGVQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1231)
6G12V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTEYTMHWVRQAPG QGLEWIGGINPNNGGTSYSQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1232)
6G12V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPG KGLEWIGGINPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1233)
6G12V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPG KGLEWIGGINPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1234)
6G12V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPG KGLEWIGGINPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL

	RAEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1235)
6G12V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLEWIGGINPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1235)
6G12V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKGLEWIGGINPNNGGTSYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1236)
6G12V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLEWIGGINPNNGGTSYSAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1237)
6G12V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKGLEWIGGINPNNGGTSYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1238)
Антитело 8E10	Антитело 8E10
8E10V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPETGGTAYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1240)
8E10V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTDYEMHWVRQMPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNPSFQGVQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1241)
8E10V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1242)
8E10V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1243)
8E10V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWIGVIDPETGGTAYNQKFQGRVTITADESTSTAYMESSLRSEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1244)
8E10V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1245)
8E10V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1245)
8E10V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTDYEMHWIRQPPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1246)
8E10V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLEWIGVIDPETGGTAYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTSPDYYGSSYPLYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1247)
8E10V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTDYEMHWIRQPPGKGLEW

	IGVIDPETGGTAYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CTSPDY YGSSYPLYYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1248)
Антитело 7E5	Антитело 7E5
7E5V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE DTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1250)
7E5V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1251)
7E5V3-23	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1252)
7E5V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1251)
7E5V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1253)
7E5V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQG LEWVAEIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1254)
7E5V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQG LEWVAEIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1255)
7E5V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMGWVRQMPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYAPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASD TAMYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1256)
7E5V4-59	QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLE WVAEIRDKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1257)
7E5V4-39	QLQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLE WVAEIRDKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCRLGVFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1258)
Антитело 7F8	Антитело 7F8
7F8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGL EWIARIRSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1260)
7F8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGL EWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1261)
7F8V3-23	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1262)
7F8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGL EWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAE

	DTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
7F8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGL EWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1263)
7F8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGL EWIARIRSKSNNYATYYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1264)
7F8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYAMNWVRQMPGKGLE WIARIRSKSNNYATYYAPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1265)
7F8V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGL EWIARIRSKSNNYATYYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1266)
7F8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEW IARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1267)
7F8V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLE WIARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1268)
Антитело 8F8	Антитело 8F8
8F8V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTVSRYWMHWVRQAPGQG LEWIGRIDPNSGGTKYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1270)
8F8V3-23	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGL EWIGRIDPNSGGTKYND SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1271)
8F8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTVSRYWMHWVRQAPGQG LEWIGRIDPNSGGTKYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1272)
8F8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTVSRYWMHWVRQMPGKGL EWIGRIDPNSGGTKYNSP FQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1273)
8F8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGL EWIGRIDPNSGGTKYND SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1274)
8F8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKG LEWIGRIDPNSGGTKYND SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1275)
8F8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGL EWIGRIDPNSGGTKYND SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1274)
8F8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTVSRYWMHWIRQPPGKGLE WIGRIDPNSGGTKYNSP LKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCVLTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1276)
8F8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGL

	EWIGRIDPNSGGTKYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVLTGTDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1277)
8F8V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYTVSRYWMHWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGGTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLTGTDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1278)
Антитело 1H7	Антитело 1H7
1H7V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1260)
1H7V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1262)
1H7V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
1H7V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
1H7V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1263)
1H7V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYAMNWVRQMPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1265)
1H7V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLEWIARIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1264)
1H7V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLEWIARIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1266)
1H7V4-59	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1267)
1H7V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1268)
Антитело 2H8	Антитело 2H8
2H8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1260)
2H8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
2H8V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1262)

	AVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1262)
2H8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGL EWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1261)
2H8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGL EWIARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1263)
2H8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYAMNWVRQMPGKGLE WIARIRSKSNNYATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1265)
2H8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGL EWIARIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1264)
2H8V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGL EWIARIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1266)
2H8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEW IARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1267)
2H8V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLE WIARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCVRHGDGNLWYIDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1268)
Антитело 3А2	Антитело 3А2
3A2V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYPFSNFWITWVRQMPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1282)
3A2V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLE WIGDIYPGSDNSNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1283)
3A2V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGL EWIGDIYPGSDNSNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1284)
3A2V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFNSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1285)
3A2V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYPFNSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1286)
3A2V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFNSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1285)
3A2V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFNSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1287)
3A2V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWI

	GDIYPGSDNSNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREAYYTNPGFAYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1288)
IGHV3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYPFNSFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAV YYCAREAYYTNPGFAYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1289)
3A2V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWI GDIYPGSDNSNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREAYYTNPGFAYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1290)
Антитело 3A7	Антитело 3A7
3A7V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE DTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1250)
3A7V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1251)
3A7V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1252)
3A7V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1251)
3A7V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1253)
3A7V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQG LEWVAEIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1254)
3A7V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQG LEWVAEIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1255)
3A7V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMGWVRQMPGKGL EWVAEIRDKVKNHATYYAPSFQGVVTVISADKSISTAYLQWSSLKASD TAMYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1256)
3A7V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLE WVAEIRDKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1257)
3A7V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLE WVAEIRDKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCRLGVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1258)
Антитело 3B10	Антитело 3B10
3B10V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLE WESVIRSKSNNFSTLYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHKSNNRYPGVYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1292)
3B10V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLE WESVIRSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT

	AVYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1293)
3B10V3-23	EVQ LLESGGGLVQP GGLRLS CAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLE WESVIRSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1294)
3B10V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGLTSNTYTQTWVRQAPGQGL EWESVIRSKSNNFSTLYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1295)
3B10V3-48	EVQLVESGGGLVQP GGLRLS CAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLE WESVIRSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1296)
3B10V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGLTSNTYTQTWVRQAPGQGL EWESVIRSKSNNFSTLYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1297)
3B10V3-7	EVQLVESGGGLVQP GGLRLS CAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLE WESVIRSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1296)
3B10V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGLTSNTYTQTWVRQMPGKGLE WESVIRSKSNNFSTLYAPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1298)
3B10V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGLTSNTYTQTWIRQPPGKGLEW ESVIRSKSNNFSTLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAV YYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1299)
3B10V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGLTSNTYTQTWIRQPPGKGLEW ESVIRSKSNNFSTLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAV YYCVRHKS NRYPGVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1300)
Антитело 4F11	Антитело 4F11
4F11V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGPFSNFWITWVRQMPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YYCAREAYYTNP GFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1282)
4F11V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLE WIGDIYPGSDNSNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREAYYTNP GFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1283)
4F11V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGL EWIGDIYPGSDNSNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREAYYTNP GFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1284)
4F11V3-48	EVQLVESGGGLVQP GGLRLS CAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREAYYTNP GFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1285)
4F11V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAREAYYTNP GFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1286)
4F11V3-7	EVQLVESGGGLVQP GGLRLS CAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREAYYTNP GFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1285)
4F11V3-23	EVQ LLESGGGLVQP GGLRLS CAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLE

	WIGDIYPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAREAYYTNPGFAYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1287)
4F11V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWI GDIYPGSDNSNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREAYYTNPGFAYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1288)
4F11V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGYPF SNFWITWVRQAPGKGLE WIGDIYPGSDNSNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAV YYCAREAYYTNPGFAYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1289)
4F11V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWI GDIYPGSDNSNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREAYYTNPGFAYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1290)
Антитело 6H6	Антитело 6H6
6H6V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGL EWWVAEIRNKVNNHATYYAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT EDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1302)
6H6V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGL EWWVAEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1303)
6H6V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGL EWWVAEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1304)
6H6V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGL EWWVAEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1303)
6H6V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGL EWWVAEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1305)
6H6V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFTFSDAWMDWVRQAPGQG LEWWVAEIRNKVNNHATYYQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1306)
6H6V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFTFSDAWMDWVRQAPGQG LEWWVAEIRNKVNNHATYYQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1307)
6H6V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMDWVRQMPGKGL EWWVAEIRNKVNNHATYYPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYCCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1308)
6H6V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKGLE WWVAEIRNKVNNHATYYPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1309)
6H6V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKGLE WWVAEIRNKVNNHATYYPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCCTSLYDGYLRF AWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:1310)
Антитело 7A9	Антитело 7A
7A9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFN TYSMNWVRQAPGKGLE WVAHIKTKZNNFATFYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTED

	TAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1312)
7A9V3-48	EVQLVESGGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAHIKTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1313)
7A9V3-23	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAHIKTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1314)
7A9V3-7	EVQLVESGGGLVQP GGSRLRSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAHIKTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1313)
7A9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGL EWVAHIKTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1315)
7A9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFTFNTYSMNWVRQAPGQGL EWVAHIKTKZNNFATFYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSE DTAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1316)
7A9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFTFNTYSMNWVRQAPGQGL EWVAHIKTKZNNFATFYAQKFQGRVTITADESTSTAYMESSLRSED TAVYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1317)
7A9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFNTYSMNWVRQMPGKGLE WVAHIKTKZNNFATFYAPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1318)
7A9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSLTLCTVSGFTFNTYSMNWIRQPPGKGLEW VAHIKTKZNNFATFYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1319)
7A9V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSLTLCTVSGFTFNTYSMNWIRQPPGKGLEW VAHIKTKZNNFATFYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCVZHHSNNYPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1320)
Антитело 7B3	Антитело 7B3
7B3V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTTYWIHWVRQAPGQGL EWIGRNDPNSGGSNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDT AVYYCVRTNWDGDFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1322)
7B3V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTTYWIHWVRQMPGKGLE WIGRNDPNSGGSNYNPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YYCVRTNWDGDFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1323)
7B3V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTTYWIHWVRQAPGQGL EWIGRNDPNSGGSNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMESSLRSEDTA VYYCVRTNWDGDFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1324)
7B3V3-23	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLE WIGRNDPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRTNWDGDFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1325)
7B3V3-7	EVQLVESGGGLVQP GGSRLRSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLE WIGRNDPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRTNWDGDFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1326)
7B3V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLE

	WIGRNDPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRTNWDGDFWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1327)
7B3V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLE WIGRNDPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRTNWDGDFWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1326)
7B3V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTTYWIHWIRQPPGKGLEW IGRNDPNSGGSNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCVRTNWDGDFWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1328)
7B3V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGK GLEWIGRNDPNSGGSNYNAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRTNWDGDFWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1329)
7B3V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYTFTTYWIHWIRQPPGK LEWIGRNDPNSGGSNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCVRTNWDGDFWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1330)
Антитело 8A1	Антитело 8A1
8A1V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFS NYWMSWVRQMPG KGLEWIGQIYPGDGDTKYNPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1332)
8A1V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYAFS NYWMSWVRQAP GQGLEWIGQIYPGDGDTKYNQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1333)
8A1V3-23	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFS NYWMSWVRQAPG KGLEWIGQIYPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1334)
8A1V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFS NYWMSWVRQAPG QGLEWIGQIYPGDGDTKYNQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSL RSED TAVYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1335)
8A1V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFS NYWMSWVRQAPG KGLEWIGQIYPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1336)
8A1V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFS NYWMSWVRQAPG KGLEWIGQIYPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1336)
8A1V3-30	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGYAFS NYWMSWVRQAPG KGLEWIGQIYPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCSREKGADYYGSTYS AWFSYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1337)
8A1V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYAFS NYWMSWIRQPPGK GLEWIGQIYPGDGDTKYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA

	ADTAVYYCSREKGADYYGSTYSAWFSYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1338)
8A1V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYAFSNIWMSWVRQAPG KGLEWIGQIYPGDGDTKYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCSREKGADYYGSTYSAWFSYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1339)
8A1V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFSNIWMSWIRQPPGK GLEWIGQIYPGDGDTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCSREKGADYYGSTYSAWFSYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1340)
Антитело 9F5	Антитело 9F5
9F5V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWMNWVRQMPG KGLEWIGRIYPGDGDTNYNPSFQGVVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1342)
9F5V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1343)
9F5V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1344)
9F5V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPG KGLEWIGRIYPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1345)
9F5V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGK GLEWIGRIYPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1346)
9F5V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGK GLEWIGRIYPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1346)
9F5V3-30	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPG KGLEWIGRIYPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1347)
9F5V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYAFSSSWMNWIRQPPGK GLEWIGRIYPGDGDTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1348)
9F5V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPG KGLEWIGRIYPGDGDTNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL

	KTEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1349)
9F5V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFSSSWMNWIRQPPGK GLEWIGRIYPGDGDTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1350)
9F5-H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1665)
9F5-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSS LRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1666)
9F5-H3	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSL RSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQALVTVSS (SEQ ID NO:1667)
Антитело 9G1	Антитело 9G1
9G1V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTTYWIHWVRQMPGK GLEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYVCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1352)
9G1V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFTTYWIHWVRQAPG QGLEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDVAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1353)
9G1V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTTYWIHWVRQAPGQ GLEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1354)
9G1V3-23	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGKG LEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1355)
9G1V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPG KGLEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGRVTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1356)
9G1V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGK GLEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1357)
9G1V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGK GLEWIGRIDPNNGDTNYPNPSFQGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1357)
9G1V4-59	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYIFTTYWIHWIRQPPGKG LEWIGRIDPNNGDTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1358)

9G1V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGK GLEWIGRIDPNNGDTNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1359)
9G1V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYIFTTYWIHWIRQPPGKG LEWIGRIDPNNGDTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCVMTGTDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1360)
Антитело 9G3	Антитело 9G3
9G3V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGK GLEWIARIRSNSNDYATNYSAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNS LKTEDTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1456)
9G3V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGK GLEWIARIRSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1457)
9G3V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGK GLEWIARIRSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1458)
9G3V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPG KGLEWIARIRSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1459)
9G3V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPG KGLEWIARIRSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1460)
9G3V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNFNTYAMKWVRQAPG QGLEWIARIRSNSNDYATNYSQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1461)
9G3V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFNFNTYAMKWVRQAPG QGLEWIARIRSNSNDYATNYSQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1462)
9G3V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFNNTYAMKWVRQMPG KGLEWIARIRSNSNDYATNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCVGHKI NNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1463)
9G3V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLCTVSGFNNTYAMKWIRQPPGKG LEWIARIRSNSNDYATNYSPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1464)
9G3V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFNNTYAMKWIRQPPGKG LEWIARIRSNSNDYATNYSPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCVGHKINNYPF AHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1465)
Антитело 10A9	Антитело 10A9

10A9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYPFSNFWITWVRQMPGK GLEWIGDIYPGSDNRNRFNPSFQGVVQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1362)
10A9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYPFNSFWITWVRQAPGQ GLEWIGDIYPGSDNRNRFNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1363)
10A9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYPFNSFWITWVRQAPGQ GLEWIGDIYPGSDNRNRFNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1364)
10A9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFNSFWITWVRQAPGK GLEWIGDIYPGSDNRNRFNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1365)
10A9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFNSFWITWVRQAPGK GLEWIGDIYPGSDNRNRFNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1365)
10A9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYPFNSFWITWVRQAPGK GLEWIGDIYPGSDNRNRFNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1366)
10A9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFNSFWITWVRQAPGK GLEWIGDIYPGSDNRNRFNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1367)
10A9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGL LEWIGDIYPGSDNRNRFNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1368)
10A9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYPFNSFWITWVRQAPGK GLEWIGDIYPGSDNRNRFNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1369)
10A9V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGL EWIGDIYPGSDNRNRFNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAA TAVYYCAREAYYTNPGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1370)
Антитело 11A8	Антитело 11A8
11A8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKSNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLKTEDTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1372)
11A8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPG

	KGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1373)
11A8V3-23	EVQQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1374)
11A8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1375)
11A8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1373)
11A8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNFNTYAMNWVRQAPG QGLEWVARIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1376)
11A8V1 -46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFNTYAMNWVRQAPG QGLEWVARIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1377)
11A8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFNFTYAMNWVRQMPG KGLEWVARIRSKSNNYATYYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1378)
11A8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFNFTYAMNWIRQPPGKG LEWVARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1379)
11A8V4-39	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFNFTYAMNWIRQPPGKG LEWVARIRSKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVRHYSNYGWGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1380)
Антитело 12D9	Антитело 12D9
12D9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSYYIHWVRQAPG QGLEWIGYIYPNNGDNGYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDVAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1382)
12D9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFSDYYIHWVRQMPGK GLEWIGYIYPNNGDNGYNPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1383)
12D9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSYYIHWVRQAPGQ

	GLEWIGYIYPNNGDNGYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1384)
12D9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGK GLEWIGYIYPNNGDNGYND SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1385)
12D9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGK GLEWIGYIYPNNGDNGYND SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1386)
12D9V3-23	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGK GLEWIGYIYPNNGDNGYND SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1387)
12D9V3-7	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGK GLEWIGYIYPNNGDNGYND SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1385)
12D9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFSDYYIHWIRQPPGKGL EWIGYIYPNNGDNGYNPSLKS RVTVISVDT SKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1388)
12D9V3-15	EVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGK GLEWIGYIYPNNGDNGYNAPVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1389)
12D9V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYTFSDYYIHWIRQPPGKGL EWIGYIYPNNGDNGYNPSLKS RVTVISVDT SKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARRGYGGSYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1390)
Antibody 12F9	Антитело 12F9
12F9V3-15	EVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGK GLEWEGVIRRKSSNFATLYAAPVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNS LKTEDTAVYYCVRHKSNKYPFVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1392)
12F9V3-23	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGK GLEWEGVIRRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCVRHKSNKYPFVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1393)
12F9V3-48	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGK GLEWEGVIRRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCVRHKSNKYPFVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1394)
12F9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPG KGLEWEGVIRRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCVRHKSNKYPFVYWGQGLVTVSS (SEQ ID

	NO:1395)
12F9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGK GLEWEGVIRRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCVRHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1394)
12F9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFRFNTYAMTWVRQAPG QGLEWEGVIRRKSSNFATLYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYCVRHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1396)
12F9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFRFNTYAMTWVRQAPG QGLEWEGVIRRKSSNFATLYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSED TAVYYCVRHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1397)
12F9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFRFNTYAMTWVRQMPGK GLEWEGVIRRKSSNFATLYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCVRHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1398)
12F9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFRFNTYAMTWIRQPPGKG LEWEGVIRRKSSNFATLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVRHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1399)
12F9V4-39	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFRFNTYAMTWIRQPPGKG LEWEGVIRRKSSNFATLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVRHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1400)
Антитело 10C1	Антитело 10C1
10C1V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPG KGLEWVAEIRNKINNHATYYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLKTEDTAVYYCTSLYDGSYLRFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1467)
10C1V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPG KGLEWVAEIRNKINNHATYYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCTSLYDGSYLRFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1468)
10C1V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPG KGLEWVAEIRNKINNHATYYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTSLYDGSYLRFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1469)
10C1V3-30	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPG KGLEWVAEIRNKINNHATYYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTSLYDGSYLRFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1470)
10C1V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPG KGLEWVAEIRNKINNHATYYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCTSLYDGSYLRFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID

	NO:1471)
10CIV1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRQAPG QGLEWVAEIRNKINNHATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDVAVYYCTSLYDGSYLRFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1472)
10CIV1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRQAPG QGLEWVAEIRNKINNHATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYCTSLYDGSYLRFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1473)
10CIV5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMDWVRQMPG KGLEWVAEIRNKINNHATYYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCTSLYDGSYLRFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1474)
10CIV4-59	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKG LEWVAEIRNKINNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCTSLYDGSYLRFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1475)
10CIV4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKG LEWVAEIRNKINNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCTSLYDGSYLRFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1476)
Антитело 7E9	Антитело 7E9
7E9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPG QGLEWIGGINPNNGGTSYKQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDVAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1478)
7E9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPG QGLEWIGGINPNNGGTSYKQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDVAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1479)
7E9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTEYTMHWVRQMPGK GLEWIGGINPNNGGTSYKPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1480)
7E9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGK GLEWIGGINPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1481)
7E9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPG KGLEWIGGINPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1482)
7E9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGK GLEWIGGINPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID

	NO:1483)
7E9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGK GLEWIGGINPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1484)
7E9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKG LEWIGGINPNNGGTSYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA DTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1485)
7E9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGK GLEWIGGINPNNGGTSYKAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1486)
7E9V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKG LEWIGGINPNNGGTSYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA DTAVYYCARGGSHYYAMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1487)
Антитело 8C3	Антитело 8C3
8C3V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYMHWRQAPG QGLEWIGRVNPNNGGTSYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1489)
8C3V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYMHWRQMPG KGLEWIGRVNPNNGGTSYNPSFQGVVISADKISSTAYLQWSSL KASDTAMYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1490)
8C3V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYMHWRQAPGK GLEWIGRVNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1491)
8C3V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTGYMHWRQAPG QGLEWIGRVNPNNGGTSYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1492)
8C3V3-30	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGYSFTGYMHWRQAPG KGLEWIGRVNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1493)
8C3V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYMHWRQAPG KGLEWIGRVNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1494)
8C3V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYMHWRQAPG KGLEWIGRVNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1495)
8C3V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSFTGYMHWRQPPGKG LEWIGRVNPNNGGTSYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA DTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1496)
8C3V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYSFTGYMHWRQAPG KGLEWIGRVNPNNGGTSYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNS LKTEDTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:1497)
8C3V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSFTGYMHWRQPPGKG LEWIGRVNPNNGGTSYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA

DTAVYYCVLTGGYFDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1498)

[00202] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению содержат вариабельную область легкой цепи любого из антител, перечисленных в **таблицах D1-D6** или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1, 8E10, 8F11, 8F8, 9F5, 9F5v2, 9G1, 9G3, 10A9, 10C1, 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1, 4D7, 4D11, 6C11, 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1, 7H1, 8C3, 8F10, 12A1, 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1, 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11, 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1, 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7E5v2, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11, 12D9, 1B4vl, 1B4V2, 6H2, 7B 1lv1, 7B 1lv2, 18D8, 18E4vl, 18E4v2, 29F6vl, 29F6v2, 40D5vl, 40D5v2, 43B9, 44A8vl, 44A8v2, 44B4vl, и 44B4v2; и/или вариабельную область тяжелой цепи любого из антител, перечисленных в **таблицах D1-D6** или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1, 8E10, 8F11, 8F8, 9F5, 9G1, 9G3, 10A9, 10C1, 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1, 4D7, 4D11, 6C11, 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1, 7H1, 8C3, 8F10, 12A1, 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1, 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11, 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1, 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11, 12D9, 1B4vl, 1B4V2, 6H2, 7B 1lv1, 7B 1lv2, 18D8, 18E4vl, 18E4v2, 29F6vl, 29F6v2, 40D5vl, 40D5v2, 43B9, 44A8vl, 44A8v2, 44B4vl, и 44B4v2.

[00203] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой моноклональное антитело к TREM2, выбранное из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1, 8E10, 8F11, 8F8, 9F5, 9G1, 9G3, 10A9, 10C1, 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1, 4D7, 4D11, 6C11, 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1, 7H1, 8C3, 8F10, 12A1, 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1, 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11, 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1, 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11, 12D9, 1B4vl, 1B4V2, 6H2, 7B 1lv1, 7B 1lv2, 18D8, 18E4vl, 18E4v2, 29F6vl, 29F6v2, 40D5vl, 40D5v2, 43B9, 44A8vl, 44A8v2, 44B4vl, и 44B4v2 и их гуманизированных вариантов.

[00204] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в **таблицах D1-D6** или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1, 8E10, 8F11, 8F8, 9F5, 9F5v2, 9G1, 9G3, 10A9, 10C1, 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1, 4D7, 4D11, 6C11, 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1, 7H1, 8C3, 8F10, 12A1, 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1, 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11, 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1, 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7E5v2, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11, 12D9, 1B4vl, 1B4V2, 6H2, 7B 1lv1, 7B 1lv2, 18D8, 18E4vl, 18E4v2, 29F6vl, 29F6v2, 40D5vl, 40D5v2, 43B9, 44A8vl, 44A8v2, 44B4vl, и 44B4v2; и/или каждая из вариабельной области тяжелой цепи, перечисленных в **таблицах D1-D6** или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1, 8E10, 8F11, 8F8, 9F5, 9G1, 9G3, 10A9, 10C1, 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1, 4D7, 4D11, 6C11, 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1, 7H1, 8C3, 8F10, 12A1, 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1, 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11, 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1, 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11, 12D9, 1B4vl, 1B4V2, 6H2, 7B 1lv1, 7B 1lv2, 18D8, 18E4vl,

18E4v2, 29F6v1, 29F6v2, 40D5v1, 40D5v2, 43B9, 44A8v1, 44A8v2, 44B4v1, и 44B4v2, может быть присоединена к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

Е. Публикация PCT-заявки на патент № WO2019/028292A1

[00205] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2019/028292A1 («заявка '292»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00206] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (также обозначаемые как HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 соответственно), и переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 (также обозначаемые как HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 соответственно), раскрытые в описании заявки '573. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '573.

[00207] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связывают TREM2 как человека, так и яванского макака с аффинностью, которая в по меньшей мере приблизительно 1 раз выше, чем таковая у антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763 (например, антитела AL2p-h50); антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810 (например, антитела AL2p-h77); и антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1826, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1827 (например, антитела AL2). В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению связываются первичными иммунными клетками человека с аффинностью, которая в по меньшей мере приблизительно 10 раз выше, чем таковая у антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и переменную

область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763; антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1827. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению кластеризуются и активируют передачу сигнала TREM2 в степени, которая в по меньшей мере приблизительно 1 раз выше, чем таковая у антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763; антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1827. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению приводят к повышению выживаемости иммунных клеток *in vitro* в степени, которая выше, чем у антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1827. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению также могут характеризоваться улучшенными периодами полужизни *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению могут также обеспечивать снижение уровней растворимой формы TREM2 в плазме крови *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению могут также приводить к снижению уровня растворимой формы TREM2. В некоторых вариантах осуществления уровень растворимой формы TREM2 снижается на любое значение из приблизительно 10, 20, 30, 40, 50 или 60%.

[00208] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком TREM2, где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную

область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность в соответствии с формулой I: YAFX₁X₂X₃WMN, где X₁ представляет собой S или W, X₂ представляет собой S, L или R, и X₃ представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO:1828); HVR-H2, содержащую последовательность в соответствии с формулой II: RIYPGX₁GX₂TNYAX₃KX₄X₅G, где X₁ представляет собой D, G, E, Q или V, X₂ представляет собой D или Q, X₃ представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X₄ представляет собой F, R или W, и X₅ представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO:1829); и HVR-H3, содержащую последовательность в соответствии с формулой III: ARLLRNX₁PGX₂SYAX₃DY, где X представляет собой Q или K, X₂ представляет собой E, S или A, и X₃ представляет собой M или H (SEQ ID NO:1830), и где антитело не является антителом, содержащим переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую последовательность YAFSSSSWMN (SEQ ID NO:1831), HVR-H2, содержащую последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO:1832), и HVR-H3, содержащую последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833). В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело, которое связывается с белком TREM2, где антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность в соответствии с формулой IV: RX₁SX₂SLX₃HSNX₄YTYLH, где X₁ представляет собой S или T, X₂ представляет собой Q, R или S, X₃ представляет собой V или I, и X₄ представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO:1834); HVR-L2, содержащую последовательность в соответствии с формулой V: KVSNRX₁S, где X₁ представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO:1835); и HVR-L3, содержащую последовательность в соответствии с формулой V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836), и где антитело не является антителом, содержащим переменную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:1837), HVR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838) и HVR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность в соответствии с формулой I: YAFX₁X₂X₃WMN, где X₁ представляет собой S или W, X₂ представляет собой S, L или R, и X₃ представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO:1828); HVR-H2, содержащую последовательность в соответствии с формулой II: RIYPGX₁GX₂TNYAX₃KX₄X₅G, где X₁ представляет собой D, G, E, Q или V, X₂ представляет собой D или Q, X₃ представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X₄ представляет собой F, R или W, и X₅ представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO:1829); и HVR-H3, содержащую последовательность в соответствии с формулой III: ARLLRNX₁PGX₂SYAX₃DY, где X₁ представляет собой Q или K, X₂ представляет собой E, S или A, и X₃ представляет собой M или H (SEQ ID NO:1830), и переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность в соответствии с

формулой IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, где X представляет собой S или T, X_2 представляет собой Q, R или S, X_3 представляет собой V или I, и X_4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO:1834); HVR-L2, содержащую последовательность в соответствии с формулой V: $KVSNRX_1S$, где X_1 представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO:1835); и HVR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836), и где антитело не является антителом, содержащим переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO:1831), HVR-H2, содержащую последовательность RIYPGDGDNTNYAQKFQG (SEQ ID NO:1832), и HVR-H3, содержащую последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833), и содержащим переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:1837), HVR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838), и HVR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00209] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком TREM2, где антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1839 и 1843; HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1840, 1842, 1844 и 1848; и HVR-H3, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1833 и 1845; и/или в легкой цепи переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1837, 1846, 1849 и 1851; HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1838, 1841 и 1847; и HVR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO:1836. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность под SEQ ID NO:1839; HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1840, 1842 и 1848; и HVR-H3, содержащую последовательность под SEQ ID NO:1833; и/или в легкой цепи переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1837, 1849 и 1851; HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1838 и 1841; и HVR-L3, содержащую последовательность под SEQ ID NO:1836.

[00210] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком TREM2, где антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40,

AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56. AL2p-57, AL2p-58. AL2p-59, AL2p-60. AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблицах Е1-Е3**). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблицах Е4-Е6**). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблицах Е1-Е3**); и вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22. AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45 AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблицах Е4-Е6**). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, где антитело содержит HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43. AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблицах Е1-Е3** и **таблицах Е4-Е6**).

[00211] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи

содержит одну, две, три или четыре каркасные области, выбранные из FR1 VH, FR2 VH, FR3 VH и FR4 VH, где FR1 VH содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1716-1718, FR2 VH содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1719 и 1720, FR3 VH содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1721 и 1722, и FR4 VH содержит последовательность под SEQ ID NO:1723; и/или переменная область легкой цепи содержит одну, две, три или четыре каркасные области, выбранные из FR1 VL, FR2 VL, FR3 VL и FR4 VL, где FR1 VL содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1724-1727, FR2 VL содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1728 и 1729, FR3 VL содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1730 и 1731, и FR4 VL содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1732 и 1733. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1734-1777 и 1798; и/или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1799-1820 и 1825. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблице E15**); и/или антитело содержит переменную область легкой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблице E17**). В некоторых вариантах осуществления (a) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO:1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO:1840), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:1837), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNNRRS (SEQ ID NO:1841) и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836); (b) HVR-

аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO:1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO:1840), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO:1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO:1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO:1842), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00212] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит CDR согласно Kabat; и/или переменная область легкой цепи содержит CDR согласно Kabat. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO:1842); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902). В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:1837), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO:1842); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902); и переменная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:1837), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00213] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит CDR согласно Kabat; и/или переменная область легкой цепи

содержит CDR согласно Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SDWMN (SEQ ID NO:1903), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO:1844); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO:1904). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO:1846), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO:1847); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SDWMN (SEQ ID NO:1903), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO:1844); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO:1904); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO:1846), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO:1847); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00214] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR согласно Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR согласно Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO:1842); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838)¹, и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO:1842); и CDR-H3 согласно Kabat, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO:1838); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00215] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR согласно Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR согласно Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ

ID NO:1840); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902). В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNNRRS (SEQ ID NO:1841); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO:1840); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902); и переменная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNNRRS (SEQ ID NO:1841); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00216] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит CDR согласно Kabat; и/или переменная область легкой цепи содержит CDR согласно Kabat. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO:1848); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902). В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO:1849), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNNRRS (SEQ ID NO:1841); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836). В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO:1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO:1848); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1902); и переменная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO:1849), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNNRRS (SEQ ID NO:1841); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836).

[00217] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1734-1778 и 1798; и/или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1799-1820 и 1825. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40,

AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблице E15**); и/или антитело содержит переменную область легкой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, или AL2p-62 (как показано в **таблице E17**). В некоторых вариантах осуществления (a) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1760; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1804; (b) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1766; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1811; (c) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1771; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1815; (d) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1777; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1817; (e) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1778; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1818; (f) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1766; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1819; или (g) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1760; и/или переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1820. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1853-1863. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит область Fe, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1853. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1854. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1855. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1856. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1857. В некоторых вариантах осуществления антитело

содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1760, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1804. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1766; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1811. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1771; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1815. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1777; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1817. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1778; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1718. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1766; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1819. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1760; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1820.

[00219] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1734, 1763 и 1779-1797; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1799, 1811 и 1821-1824. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-1135, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, или AL2p-h90 (как показано в **таблице E15**); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, или AL2p-h90 (как показано в **таблице E17**).

[00220] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1905-1920; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1921-1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID

NO:1905 и 1906; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1921. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1907 и 1908; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1921. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1909 и 1910; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1911 и 1912; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1913 и 1914; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1923. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1915 и 1916; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1917 и 1918; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1919 и 1920; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1924.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, которые можно объединить с любым из предыдущих вариантов осуществления, антитело представляет собой биспецифическое антитело, распознающее первый антиген и второй антиген, где первый антиген представляет собой TREM2 человека или его встречающийся в природе вариант, а второй антиген представляет собой (a) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер, выбранный из группы, состоящей из трансферринового рецептора (TR), инсулинового рецептора (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, родственных рецептору липопротеинов низкой плотности (LPR-1 и 2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена белковой трансдукции, TAT, Syn-B, пенетратина, полиаргининового пептида, ангиопептида и ANG1005; (c) вызывающий заболевание агент, выбранный из группы, состоящей из вызывающих заболевание пептидов или белков или вызывающих заболевание нуклеиновых кислот, где вызывающие заболевание нуклеиновые кислоты представляют собой антисмысловую РНК с экспансией повторов GGCCCC (G2C4), при этом вызывающие заболевание белки выбраны из группы, состоящей из бета-амилоида,

олигомерного бета-амилоида, бета-амилоидных бляшек, амилоидного белка-предшественника или его фрагментов, тау-белка, TAPP, альфа-синуклеина, TDP-43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка с9RAN, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, тельца Леви, предсердного натрийуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медиана, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета-2-микроглобулина, гельсолина, кератоэпителина, цистатина, AL легкой цепи иммуноглобулина, белка S-IBM, продуктов не-ATG-инициируемой трансляции, ассоциированных с повторами (RAN), пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с глицин-аланиновыми (GA) повторами, пептидов с глицин-пролиновыми (GP) повторами, пептидов с глицин-аргининовыми (GR) повторами, пептидов с пролин-аланиновыми (PA) повторами, убиквитина и пептидов с пролин-аргининовыми (PR) повторами; (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, где лиганды и/или белки выбраны из группы, состоящей из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, VTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3 и фосфатидилсерина; и (e) белок, липид, полисахарид или гликолипид, экспрессируемые на одной или более опухолевых клетках. В некоторых вариантах осуществления антитело специфично связывается как с TREM2 человека, так и с TREM2 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется константой диссоциации (K_D) применительно к TREM2 человека и/или TREM2 яванского макака, которая в по меньшей мере 1 раз ниже, чем таковая у антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763; или в по меньшей мере 1 раз ниже, чем у антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется константой диссоциации (K_D) применительно к TREM2 человека, которая находится в диапазоне от приблизительно 9 мкМ до приблизительно 100 пМ или составляет менее 100 пМ, где K_D определяют при температуре примерно 25°C. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется константой диссоциации (K_D) применительно к TREM2 яванского макака, которая находится в диапазоне от приблизительно 50 нМ до приблизительно 100 пМ или составляет менее 100 пМ, где K_D определяют при температуре примерно 25°C. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с первичными иммунными клетками человека с аффинностью, которая в по меньшей мере 10 раз выше, чем таковая у антитела к TREM2, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO:1763; или по меньшей мере в 10 раз выше, чем у антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810. В некоторых вариантах осуществления антитело кластеризуется и активирует передачу сигнала TREM2 в степени, которая в по меньшей мере 1 раз выше, чем таковая для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763; или в по меньшей мере 1 раз выше, чем для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810. В некоторых вариантах осуществления антитело приводит к повышению выживаемости иммунных клеток *in vitro* в степени, которая выше, чем для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1763; или которая выше, чем для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1810. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется периодом полужизни *in vivo*, который ниже, чем у контрольного антитела на основе IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело обеспечивает снижение уровней растворимой формы TREM2 в плазме крови *in vivo* на величину, которая на по меньшей мере 25% выше, чем таковая для контрольного антитела на основе IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело обеспечивает снижение уровней растворимой формы TREM2 в плазме крови *in vivo* посредством блокирования расщепления, ингибирования одной или более металлопротеаз и/или индуцирования интернализации. В некоторых вариантах осуществления уровень растворимой формы TREM2 снижается на любое значение из приблизительно 10, 20, 30, 40 или 50%. В некоторых вариантах осуществления антитело конкурирует с одним или более антителами, выбранными из группы, состоящей из AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34,

AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-1159, AL2p-h76, AL2p-h90, и любой их комбинации, за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, и AL2p-h90. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 149-157 из SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одним или более аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из E151, D152 и E156 из SEQ ID NO:1.

[00222] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 4A-4D, 5A-5D, 6A, 6B, 7A или 7B публикации PCT-заявки на патент № WO2019/028292A1, воспроизведенной ниже в виде **таблиц E1-E18**.

Таблица E1. Последовательности HVR H1 тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	HVR H1
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-33, AL2p-h77 и AL2p-36	YAFSSSWMN (SEQ ID NO:1831)
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61 и AL2p-62	YAFSSQWMN (SEQ ID NO:1839)
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48 и AL2p-49	YAFSSDWMN (SEQ ID NO:1843)
AL2p-7 и AL2p-8	YAFSLSWMN (SEQ ID NO:1864)
AL2p-9	YAFSRSWMN (SEQ ID NO:1865)
AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57 и AL2p-59	YAFSSHWMN (SEQ ID NO:1866)
AL2p-32	YAFSSEWMN (SEQ ID NO:1867)

AL2P-35	YAFWSSWMN (SEQ ID NO:1868)
Формула I	YAFX ₁ X ₂ X ₃ WMN X ₁ представляет собой S или W X ₂ представляет собой S, L или R X ₃ представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO:1828)

Таблица E2. Последовательности HVR H2 тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	HVR H2
AL2p-h50, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-29, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77 и AL2p-35	RIYPGDGDNTNYAQKFQ G (SEQ ID NO:1832)
AL2p-31 и AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQ G (SEQ ID NO:1840)
AL2p-37 и AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQ G (SEQ ID NO:1842)
AL2p47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFH G (SEQ ID NO:1844)
AL2p-45, AL2p46 и AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQ G (SEQ ID NO:1848)
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQ G (SEQ ID NO:1850)
AL2p-2 и AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQ G (SEQ ID NO:1869)
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQ G (SEQ ID NO:1870)
AL2p-4 и AL2p-27	RIYPGQGDNTNYAQKFQ G (SEQ ID NO:1871)
AL2p-7 и AL2p-16	RIYPGDGDNTNYAQKFR G (SEQ ID NO:1872)
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20 и AL2p-36	RIYPGDGDNTNYARKFQ G (SEQ ID NO:1873)
AL2p-12	RIYPGDGDNTNYAHKFQ G (SEQ ID NO:1874)
AL2p-13	RIYPGDGDNTNYAQKFK G (SEQ ID NO:1875)
AL2p-17	RIYPGDGDNTNYAQKRQ G (SEQ ID NO:1876)
AL2p-18	RIYPGDGDNTNYAQKWQ G (SEQ ID NO:1877)
AL2p-21 и AL2p-30	RIYPGDGDNTNYAWKFQ G (SEQ ID NO:1878)
AL2p-22	RIYPGDGDNTNYAYKFQ

	G (SEQ ID NO:1879)
AL2p-23	RIYPGDGQTNYAQKRQ G (SEQ ID NO:1880)
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39 и AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFR G (SEQ ID NO:1881)
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQ G (SEQ ID NO:1882)
AL2p-28	RIYPGVGDТNYAQKFQ G (SEQ ID NO:1883)
AL2p-41 и AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFR G (SEQ ID NO:1884)
AL2p-43 и AL2p44	RIYPGGGDTNYARKFR G (SEQ ID NO:1885)
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFH G (SEQ ID NO:1886)
AL2p-59	RIYPGEGQTNYAQKRQ G (SEQ ID NO:1887)
Формула II	RIYPGX1GX2TNYAX ₃ K X ₄ X ₅ G X ₁ представляет собой D, G, E, Q или V X ₂ представляет собой D или Q X ₃ представляет собой Q, R, H, W, Y или G X ₄ представляет собой F, R или W X ₅ представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO:1829)

Таблица Е3. Последовательности HVR H3 тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	HVR 113
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14. A L2p-15, Al2p- 17, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30. AL2p- 31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-37, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-58, AL2p-59. AL2p-60, AL2p-61 и AL2p- 62	ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:1833)
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p- 55, AL2p-56 и AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO:1845)
AL2p-8 и AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY (SEQ ID NO:1888)
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43 и AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY (SEQ ID NO:1889)
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY (SEQ ID NO:1890)

Формула III	ARLLRNX ₁ PGX ₂ SYAX ₃ D Y X ₁ представляет собой Q или K X ₂ представляет собой E, S или A X ₃ представляет собой M или H (SEQ ID NO:1830)
-------------	--

Таблица E4. Последовательности HVR L1 легкой цепи антител к TREM2

Ab	HVR L1
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36 и AL2p-37	RSSQSLVHSDGYTYLH (SEQ ID NO:1837)
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55 и AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO:1846)
AL2p-61 и AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO:1849)
AL2p-5, AL2p-58 и AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1851)
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH (SEQ ID NO:1891)
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13 и AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH (SEQ ID NO:1892)
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28 и AL2p-33	RTSQSLVHSDGYTYLH (SEQ ID NO:1893)
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27 и AL2p-29	RSSRSLVHSDGYTYLH (SEQ ID NO:1894)
AL2p-15, AL2p-21 и AL2p-30	RSSSSLVHSDGYTYLH (SEQ ID NO:1895)
AL2p-38 и AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1896)
AL2p-39 и AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO:1897)
AL2p-40, AL2p-42 и AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO:1898)
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57 и AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO:1899)
Формула IV	RX ₁ SX ₂ SLX ₃ HSNX ₄ YTYLH X ₁ представляет собой S или T X ₂ представляет собой Q, R или S X ₃ представляет собой V или I X ₄ представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO:1834)

Таблица E5. Последовательности HVR L2 легкой цепи антител к TREM2

Ab	HVR L2
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-14, AL2p-24, AL2p-29, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37,	KVSNRFS (SEQ ID NO:1838)

AL2p-58 и AL2p-62	
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-22, AL2p-26, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39. AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-60 и AL2p-61	KVSNRRS (SEQ ID NO:1841)
AL2p-9, AL2p-11, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-33, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57 и AL2p-59	KVSNRVS (SEQ ID NO:1847)
AL2p-15, AL2p-21 и AL2p-30	KVSNRKS (SEQ ID NO:1900)
Формула V	KVSNRX ₁ S X ₁ представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO:1835)

Таблица Е6. Последовательности HVR L3 легкой цепи антител к TR FM2

Ab	HVR L3
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 и AL2p-62	SQSTRVPYT (SEQ ID NO:1836)

Таблица Е7. Каркасные последовательности I тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	FR1 VH
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-54, AL2p-59, AL2p-60, and AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASG (SEQ ID NO:1716)
AL2p-33. AL2p-49, AL2p-52. AL2p-53, AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASG (SEQ ID NO:1717)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37. AL2p-58 и AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASG (SEQ ID NO:1718)

Таблица Е8. Каркасные последовательности 2 тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	FR2 VH
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7,	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID

Ab	FR2 VH
AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, и AL2p-61	NO:1719)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 и AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG (SEQ ID NO:1720)

Таблица E9. Каркасные последовательности 3 тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	FR3 VH
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, и AL2p-61	RVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYC (SEQ ID NO:1721)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37-AL2p-58 и AL2p-62	RVTITADTSASTAYME LSSLRSED TAVYYC (SEQ ID NO:1722)

Таблица E10. Каркасные последовательности 4 тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	FR4 VH
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, и AL2p-62	WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:1723)

Таблица E11. Каркасные последовательности 1 легкой цепи антител к TREM2

Ab	FR1 VL
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-11, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPAS ISC (SEQ ID NO:1724)
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-59, AL2p-60, и AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPAS ISC (SEQ ID NO:1725)
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPAS ISC (SEQ ID NO:1726)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, и AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERA TINC (SEQ ID NO:1727)

Таблица E12. Каркасные последовательности 2 легкой цепи антител к TREM2

Ab	FR2 VL
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO:1728)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, и AL2p-62	WYQQKPGQSPKLLIY (SEQ ID NO:1729)

Таблица E13. Каркасные последовательности 3 легкой цепи антител к TREM2

Ab	FR3 VL
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, и AL2p-61	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVG VYYC (SEQ ID NO:1730)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 и AL2-67	GVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVA

	VYYC (SEQ ID NO:1731)
--	-----------------------

Таблица E14. Каркасные последовательности 4 легкой цепи антител к TREM2

Ab	FR4 VL
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1732)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 и AL2p-62	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:1733)

Таблица E15. Последовательности переменных областей тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	HCVR
AL2p-h50, AL2p-5 и AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1734)
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1735)
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1736)
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGQGDNTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1737)
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1738)
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1739)
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRSWMNWVRQAP

	QGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1740)
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSDWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1741)
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSDWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1742)
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAHKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1743)
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKFKGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1744)
AL2p-14 и AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1745)
AL2p-I6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKFRGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1746)
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKRQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1747)
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYA QKWQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1748)
AL2p-19 и AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1749)
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1750)
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQGRVTITADESTSTAYME

	LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1751)
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGQTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1752)
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1753)
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1754)
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1755)
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGQGDТNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1756)
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1757)
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1758)
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1759)
AL2p-31, AL2p-60 и AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1760)
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1761)
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCАRLLRNQPGE SYAMDYWGQGTЛVTVSS

	(SEQ ID NO:1762)
AL2p-h77, AL2p-h26 и AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1763)
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSSWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAHDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1764)
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADTSASTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1765)
AL2p-37 и AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1766)
AL2p-38, AL2p-39 и AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1767)
AL2p-41 и AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1768)
AL2p-43 и AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1769)
AL2p-45 и AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1770)
AL2p-47 и AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1771)
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1772)
AL2p-50 и AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1773)

AL2p-52 и AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1774)
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1775)
AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1776)
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1777)
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1778)
AL2p-h19 и AL2p- h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1779)
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1780)
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1781)
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS (SEQ ID NO:1782)
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRATLTADTSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS (SEQ ID NO:1783)
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNNGEFRVRATLTADTSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS (SEQ ID NO:1784)
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA

	PGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYME LSSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1785)
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYME LSSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1786)
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATMTADTSTSTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1787)
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYM ELSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1788)
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTTTAYMEL SSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1789)
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTTTAYMEL SSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1790)
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1791)
AL2p-b36	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAP GKGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATISADTSKNTAYLQM NSLRAEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1792)
AL2p-h42 и AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITRDTASTAYME LSSLRSEDТАVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1793)
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSASTAYMEL SSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1794)
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSASTAYMEL SSLRSEDТАVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1795)
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGEFRVRVTMTRDTSTSTVYM

	ELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1796)
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSSWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSASTAYME LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1797)
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGQTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1798)

Таблица E16. Последовательности тяжелой цепи антител к TREM2

Ab	HC
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQAPG QRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKCV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:1905)
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQAPG QRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKCV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:1906)
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQAPG QRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKCV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHGALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO:1907)

AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPG QRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHGALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:1908)
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:1909)
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO:1910)
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHGALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:1911)
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQ

PSEG	GLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHGALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:1912)
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1913)
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO:1914)
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGGGDTNYA QKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:1915)
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGGGDTNYA QKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRS

	EDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKQV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:1916)
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKQV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1917)
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKQV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:1918)
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPPGEGDTNYAQQFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKQV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:1919)
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPPGEGDTNYAQQFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV

	FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:1920)
--	---

Таблица E17. Последовательности переменных областей легкой цепи антител к TREM2

Ab	LCVR
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44 и AL2p-h47	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1799)
AL2p-5	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1800)
AL2p-6	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1801)
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13 и AL2p-26	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1802)
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25 и AL2p-28	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1803)
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31 и AL2p-32	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1804)
AL2p-11, AL2p-17 и AL2p-19	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1805)
AL2p-14, AL2p-24 и AL2p-29	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1806)
AL2p-15, AL2p-21 и AL2p-30	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSLVHSNGYTYL

	HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRKSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1807)
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1808)
AL2p-27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1809)
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRSRSLSLHVSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1810)
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 и AL2p-h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTY LHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:1811)
AL2p-38 и AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1812)
AL2p-39 и AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1813)
AL2p-40, AL2p-42 и AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRSLSLHVSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1814)
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55 и AL2p-56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRSLSLHVSNAITY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1815)
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54 и AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRSLSLHVSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1816)
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO:1817)
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYTY LHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGT

	DFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:1818)
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1819)
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1820)
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1821)
AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1822)
AL2p-h59	DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:1823)
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:1824)
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1825)

Таблица E18. Последовательности легкой цепи антител к TREM2

Ab	LC
AL2p-58 huIgG1 и AL2p-58 huIgG1 PSEG	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:1921)
AL2p-47 huIgG1 и AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNAYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL

	NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO:1922)
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQY TYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRRSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO:1923)
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQY TYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRRSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO:1924)
AL2p-40 huIgG1 и AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRLVHSNRY TYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRRSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO:1925)

[00223] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в **таблицах E1-E18**, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанные в заявке '573 и в данном документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

F. Публикация PCT-заявки на патент № WO2018/015573A1

[00224] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые предупреждают расщепление TREM2, как описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2018/015573A1 («заявка '573»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00225] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи,

содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки '573. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '573.

[00226] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой связывающую молекулу, которая подавляет (предпочтительно предупреждает) расщепление TREM2. Более конкретно, в контексте настоящего изобретения расщепление (т. е. отщепление) эктодомена TREM2 подавляется связывающей молекулой по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой связывающую молекулу, которая подавляет (предпочтительно предупреждает) расщепление TREM2 и активирует активность TREM2. В некоторых вариантах осуществления предусмотренная в данном документе связывающая молекула характеризуется сайтом связывания в пределах эктодомена TREM2, предпочтительно в стеблевой области эктодомена TREM2.

[00227] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой:

(1) антитело, где переменная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1955, а переменная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1965; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где переменная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1955, и переменная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1965; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1975; CDR2 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1985; CDR3 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1995; CDR1 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2005; CDR2 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2015; и CDR3 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2025; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и

наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1975; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1985; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1995; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:2005; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2015; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2025; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00228] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 14D3, который представляет собой:

(1) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1946, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1956; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1946, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1956; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1966; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1976; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1986; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1996; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2006; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2016; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит

аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1966; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1976; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1986; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1996; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60% идентичностью с SEQ ID NO:2006; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:2016; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00229] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 14D8, который представляет собой:

(1) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1947, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1957; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1947, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1957; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1967; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1977; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1987; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1997; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2007; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2017; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1967; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1977; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1987; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:1997; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит

аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60% идентичностью с SEQ ID NO:2007; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с SEQ ID NO:2017; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00230] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 7A12, который представляет собой:

(1) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1948, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1958; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1948, и варибельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1958; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1968; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1978; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1988; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1998; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2008; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2018; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1968; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1978; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1988; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность,

характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1998; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2008; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2018; и где антители подавляет расщепление TREM2.

[00231] В некоторых вариантах осуществления антители представляет собой клон антитела 8A11, который представляет собой:

(1) антители, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1949, а вариабельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1959; и где антители подавляет расщепление TREM2;

(2) антители, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1949, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1959; и где антители подавляет расщепление TREM2;

(3) антители, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1969; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1979; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1989; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1999; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2009; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2019; и где антители подавляет расщепление TREM2; или

(4) антители, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1969; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85%

и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1979; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1989; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1999; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2009; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2019; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00232] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 21A3, который представляет собой:

(1) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1950, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1960; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1950, и варибельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1960; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1970; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1980; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1990; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2000; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2010; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2020; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит

аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1970; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1980; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1990; CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:2000; CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2010; и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2020; и где антители подавляют расщепление TREM2.

[00233] В некоторых вариантах осуществления антители представляет собой клон антитела 10C3, который представляет собой:

(1) антители, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1951, а варибельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1961; и где антители подавляют расщепление TREM2;

(2) антители, где варибельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1951, и варибельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1961; и где антители подавляют расщепление TREM2;

(3) антители, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1971; CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1981; CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO:1991; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2001; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2011; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2021; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1971; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1981; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1991; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:2001; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2011; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2021; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00234] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 18F9, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1952, а вариабельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1962; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1952, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее

предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1962; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1972; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1982; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1992; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2002; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2012; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2022; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1972; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1982; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1992; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:2002; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2012; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2022; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00235] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 15C5, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1953, а вариабельная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1963; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность,

[00236] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 1G6, который представляет собой:

(1) антитело, где переменная область тяжелой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1954, а переменная область легкой цепи содержит последовательность под SEQ ID NO:1964; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(2) антитело, где переменная область тяжелой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1954, и переменная область легкой цепи содержит последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1964; и где антитело подавляет расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1974; CDR2 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1984; CDR3 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1994; CDR1 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2004; CDR2 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2014; и CDR3 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2024; и где антитело подавляет расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:1974; CDR2 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1984; CDR3 переменной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:1994; CDR1 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью с SEQ ID NO:2004; CDR2 переменной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность,

характеризующуюся по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью с SEQ ID NO:2014; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью с SEQ ID NO:2024; и где антитело подавляет расщепление TREM2.

[00237] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое на фигуре 9 публикации PCT-заявки на патент № WO2018/015573A1, воспроизведенной ниже в виде таблиц F1-F4.

Таблица F1

Название клона	Вариабельная область тяжелой цепи
14D3	EVKLLEFGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGRAPEWL GLIRNKTKGYTTEYNRSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNSLRPEDTATY YCARIGVNNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1946)
14D8	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKANGYTTVYNPSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNTLRGEDTATY YCARIGINNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1947)
7A12	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKANGYTTQYNPSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNTLRGEDTATY YCARIGINNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1948)
8A11	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKTKGYTTEYNNTSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNSLRPEDTATYY CARIGVNNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1949)
21A3	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKANGYTTQYNPSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNTLRGEDTATY YCARIGINNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1950)
10C3	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGETPEWL GLIRNKTKGYTTEYNPSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNSLRPEDTATYY CARIGTNNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1951)
18F9	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCVVSFTFTDFYMNWIRQAAGKAPEWL GLIRNKVNGYRTEYNPSVKGRFTISRDNINQNMLYLQMNTLRAEDTATY YCARIGINNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1952)
15C5	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKAYGYTTEYNPSVKGRFTISRDNNTQDMLYLQMNTLRAEDTATY YCARIGINYGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1953)
1G6	EVKLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKANGFTTEYNPSVKGRFTISRDNNTQHMLYLQMNTLRAEDTATY YCARIGINNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1954)
Консенсусная последовательность	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQPAGKAPEWL GLIRNKANGYTTTEYNPSVKGRFTISRDNNTQNMLYLQMNTLREDTATYY CARIGINNGGSLDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:1955)

Таблица F2

Название клона	Варибельная область легкой цепи
14D3	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1956)
14D8	DILINQSPASLTVSTGEKVTMSCRSSQSLLYSEKNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1957)
7A12	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLAWEYQQKPGQS PKLLMYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTY SYPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1958)
8A11	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1959)
21A3	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLAWEYQQKPGQS PKLLMYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTY SYPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1960)
10C3	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1961)
18F9	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1962)
15C5	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSESNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAHYEYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1963)
1G6	DILINQSPASLTVSTGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTINIVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1964)
Консенсусная последовательность	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAWEYQQKPGQF PKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYS YPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:1965)

Таблица F3

Название клона	Определяющие комплементарность области в варибельной области тяжелой цепи		
	CDR1	CDR2	CDR3
14D3	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1966)	IRNKTKGYTT (SEQ ID NO:1976)	ARIGVNNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1986)
14D8	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1967)	IRNKANGYTT (SEQ ID NO:1977)	ARIGINNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1987)
7A12	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1968)	IRNKANGYTT (SEQ ID NO:1978)	ARIGINNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1988)
8A11	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1969)	IRNKTKGYTT (SEQ ID NO:1979)	ARIGVNNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1989)

21A3	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1970)	IRNKANGYTT (SEQ ID NO:1980)	ARIGINNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1990)
10C3	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1971)	IRNKTKGYTT (SEQ ID NO:1981)	ARIGNNNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1991)
18F9	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1972)	IRNKVNGYRT (SEQ ID NO:1982)	ARIGINNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1992)
15C5	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1973)	IRNKAYGYTT (SEQ ID NO:1983)	ARIGINYGGSLDYWG (SEQ ID NO:1993)
1G6	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1974)	IRNKANGFTT (SEQ ID NO:1984)	ARIGINNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1994)
Консенсус	GFTFTDFY (SEQ ID NO:1975)	IRNKANGYTT (SEQ ID NO:1985)	ARIGINNGGSLDYWG (SEQ ID NO:1995)

Таблица F4

Название клона	Определяющие комплементарность области в варибельной области легкой цепи		
	CDR1	CDR2	CDR3
14D3	QSLLYSENNQDY (SEQ ID NO:1996)	GAS (SEQ ID NO:2006)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2016)
14D8	QSLLYSEKNQDY (SEQ ID NO:1997)	GAS (SEQ ID NO:2007)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2017)
7A12	QSLLYSEKNQDY (SEQ ID NO:1998)	GAS (SEQ ID NO:2008)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2018)
8A11	QSLLYSENNQDY (SEQ ID NO:1999)	GAS (SEQ ID NO:2009)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2019)
21A3	QSLLYSEKNQDY (SEQ ID NO:2000)	GAS (SEQ ID NO:2010)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2020)
10C3	QSLLYSENNQDY (SEQ ID NO:2001)	GAS (SEQ ID NO:2011)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2021)
18F9	QSLLYSENNQDY (SEQ ID NO:2002)	GAS (SEQ ID NO:2012)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2022)
15C5	QSLLYSESNQDY (SEQ ID NO:2003)	GAS (SEQ ID NO:2013)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2023)
1G6	QSLLYSENKQDY (SEQ ID NO:2004)	GAS (SEQ ID NO:2014)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2024)
Консенсус	QSLLYSENNQDY (SEQ ID NO:2005)	GAS (SEQ ID NO:2015)	EQTYSYPYT (SEQ ID NO:2025)

[00238] В некоторых вариантах осуществления каждая из варибельных областей легкой цепи и каждая из варибельных областей тяжелой цепи, раскрытых в приведенных выше таблицах, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанные в заявке '573 и в данном документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из

образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

Г. Публикация PCT-заявки на патент № WO2019/055841A1

[00239] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2019/055841A1 («заявка '841»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00240] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки '841. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '841.

[00241] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит одну или более (например, одну, две, три, четыре, пять или все шесть) CDR, выбранных из группы, состоящей из

(а) последовательности CDR1 тяжелой цепи, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью под любым из SEQ ID NO:2049, 2077, 2080, 2086, 2092, 2098, 2103, 2109, 2115, 2122, 2126, 2347 и 2355 или характеризующейся наличием вплоть до двух аминокислотных замен по отношению к аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO:2049, 2077, 2080, 2086, 2092, 2098, 2103, 2109, 2115, 2122, 2126, 2347 и 2355;

(b) последовательности CDR2 тяжелой цепи, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью под любым из SEQ ID NO:2050, 2078, 2081, 2087, 2093, 2099, 2104, 2110, 2116, 2120, 2123, 2127, 2348 и 2356 или характеризующейся наличием вплоть до двух аминокислотных замен по отношению к аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO:2050, 2078, 2081, 2087, 2093, 2099, 2104, 2110, 2116, 2120, 2123, 2127, 2348 и 2356;

(с) последовательности CDR3 тяжелой цепи, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью под любым из SEQ ID NO:2051, 2082, 2088, 2094, 2100, 2105, 2111, 2117, 2124, 2128, 2349 и 2357 или характеризующейся наличием вплоть до двух аминокислотных замен по отношению к аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO:2051, 2082, 2088, 2094, 2100, 2105, 2111, 2117, 2124, 2128, 2349 и 2357;

(d) последовательности CDR1 легкой цепи, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью под

любым из SEQ ID NO:2052, 2083, 2089, 2095, 2101, 2106, 2112, 2118, 2129 и 2351 или характеризующейся наличием вплоть до двух аминокислотных замен по отношению к аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO:2052, 2083, 2089, 2095, 2101, 2106, 2112, 2118, 2129 и 2351;

(e) последовательности CDR2 легкой цепи, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью под любым из SEQ ID NO:2053, 2079, 2084, 2090, 2096, 2107, 2113, 2352 и 2359 или характеризующейся наличием вплоть до двух аминокислотных замен по отношению к аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO:2053, 2079, 2084, 2090, 2096, 2107, 2113, 2352 и 2359; и

(f) последовательности CDR3 легкой цепи, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью под любым из SEQ ID NO:2054, 2085, 2091, 2097, 2102, 2108, 2114, 2119, 2121, 2125, 2130 и 2353 или характеризующейся наличием вплоть до двух аминокислотных замен по отношению к аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO:2054, 2085, 2091, 2097, 2102, 2108, 2114, 2119, 2121, 2125, 2130 и 2353.

[00242] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит

(a) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2049, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2050, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2051, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2052, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2052, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2053; или

(b) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2077, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2078, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2051, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2052, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2054; или

(c) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2080, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2081, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2082, последовательность CDR1 легкой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2129, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2130; или

(m) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2347, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2348, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2349, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2351, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2352, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2353; или

(n) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2355, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2356, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2357, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2089, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2359, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2091.

[00243] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий участок содержат

(a) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2047; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2048; или

(b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2055; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2066; или

(c) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2056; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2067; или

(d) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2065; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2076; или

(m) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2346; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2350; или

(n) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2354; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2358.

[00244] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблице 15 публикации PCT-заявки на патент № WO2019/055841A1, воспроизведенной в виде **таблицы G1** ниже. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в **таблице G1**.

Таблица G1

Описание	Последовательность
3'-концевой праймер для muIgG1	GGACAGGGATCCAGAGTTCC (SEQ ID NO:2042)
3'-концевой праймер для muIgG2	AGCTGGGAAGGTGTGCACAC (SEQ ID NO:2043)
3'-концевой праймер для muIgG3	CAGGGGCCAGTGGATAGAC (SEQ ID NO:2044)
3'-концевой праймер для muСkappa.1	GACATTGATGTCTTTGGGGT (SEQ ID NO:2045)
3'-концевой праймер для muСkappa.2	TTCCTGCCATCAATCTTCC (SEQ ID NO:2046)
Аминокислотная последовательность VH RS9.F6	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRVTSGTGDYWGQGT SLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVT (SEQ ID NO:2047)
Аминокислотная последовательность VL RS9.F6	DVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTFL HWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDFRSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVIYFCSQTTTHVPPTFGGGTKLEIKRA DAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCVCF (SEQ ID NO:2048)
Аминокислотная	GYTFTSY (SEQ ID NO:2049)

последовательность H1 RS9.F6	CDR-	
Аминокислотная последовательность H2 RS9.F6	CDR-	IGRSDPTTGGTNYNE (SEQ ID NO:2050)
Аминокислотная последовательность H3 RS9.F6 и RS.F10	CDR-	VRTSGTGDY (SEQ ID NO:2051)
Аминокислотная последовательность L1 RS9.F6 и RS.F10	CDR-	RSSQSLVHNNGNTFLH (SEQ ID NO:2052)
Аминокислотная последовательность L2 RS9.F6	CDR-	VSNRFS (SEQ ID NO:2053)
Аминокислотная последовательность L3 RS9.F6 и RS.F10	CDR-	SQTTHVPPT (SEQ ID NO:2054)
Аминокислотная последовательность 21D11	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWIQWV KQRPQGQLEWIGTIYPGDGDARYTQKFKGKATLTADK SSSTTYMQLNSLASEDSAVYYCARNGITTAGYYAMDY WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:2055)
Аминокислотная последовательность 21D4.D1	VH	QVQLQQSGADLLRPGVSVKISCKGSGYTFDTHAMHW VKQSHAESLEWIGVISTYSGDTGYNQKFKGKATMTVD KSSSTAYLELARLTSEDSAIYYCAREGHYDDAMDYWG QGTSVTVSS (SEQ ID NO:2056)
Аминокислотная последовательность 26D2	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHW VKQKPGQGLEWIGYINPYTDGTYNEKFKGKATLTSD KSSSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCARGEVRRYALDYWG QGTSVTVSS (SEQ ID NO:2057)
Аминокислотная последовательность 26E2.A3; аминокислотная последовательность 24B4.A1	VH VH	QVHLQQSGSELRSPGSSVKLSCKDFDSEVFPISYMSWIR QKPGHGFIEWIGDILPSIGGRIYGVKGFEDRATLDADTVS NTAYLELNSLTSEDSAIYYCARKDYGSLAYWGQGLTV TVSA (SEQ ID NO:2058)
Аминокислотная последовательность 3D3.A1	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWVI QSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKSS STAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDDSYRRGYALDYWG QGTSVTVSS (SEQ ID NO:2059)
Аминокислотная последовательность 40H3.A4	VH	EVQLQQSGAEVVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMHW VKQRPEQGLEWIGRIDPANGNTKYDPKFKGKATITADT SSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCATLFAYWGQGLVTV SA (SEQ ID NO:2060)
Аминокислотная последовательность 42E8.H1	VH	DVQLQESGPELVKPSQSLTCTVTGYSITSDYAWNWI RQFPGNKLEWIMGYINYSGRTIYNPSLKSRSITRDTSKN HFFLQLISVTTEDTATYYCARWNGNYGFAYWGQGL

		VTVSA (SEQ ID NO:2061)
Аминокислотная последовательность 49H1.LB.1	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWI RQFPGNRLEWMGYISFSGSTSYNPSLKSRSITRDTSKN QFFLQLNSVTTEDTATYYCARWNGNYGFAYWGQGT VTVSA (SEQ ID NO:2062)
Аминокислотная последовательность 54C2.A1	VH	QVHLQQSGSELRSPGSSVKLSCKDFDSEVFPIAYMSWV RQKPGHGFEGWIGDILPSIGRRIYGVKFDKATLDADTV SNTAYLELNSLTSEDSAIYYCTRKDYGSLAYWGQGT VTVSA (SEQ ID NO:2063)
Аминокислотная последовательность 57D7.A1	VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSRYSVYWVR QPPGKGLEWLGMIWGGGNTDYNALKSRLSISKDNSK SQVFLKMNSLQTDDSAMYYCVQYGGMDYWGGQTSV TVSS (SEQ ID NO:2064)
Аминокислотная последовательность RS9.F6; аминокислотная последовательность RS.F10	VH VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTV KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQGT SLTVSS (SEQ ID NO:2065)
Аминокислотная последовательность VL.2.ID.11		DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQ KQGRSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKIN SLQSEDFGYYCQHFHWGTPYTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:2066)
аминокислотная последовательность VL.2.ID4.D.1	VL.2	DVVMQTPLTSLVITIGQPASFCKSSQSLDSDGKTYL NWLLRRPGQSPKRLIYVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHTFPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2067)
Аминокислотная последовательность 26D2	VL	DIQMTQSSSFSVSLGDRVITITCKASEDIYNRLAWYQQ KPGNAPRLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSTSL QTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2068)
Аминокислотная последовательность 26E2.A3; аминокислотная последовательность 24B4.A1	VL VL	DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHINGNTYL QWFLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGS GTAFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2069)
Аминокислотная последовательность 3D3.A1	VL	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKSY LAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFRGSGSGT DFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYFSYPPTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2070)
Аминокислотная последовательность 40H3.A4	VL	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLY WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGIDFT LRINRVEAEDVGVYYCAQNLELPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:2071)
Аминокислотная последовательность	VL	DVVMTQNPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHINGNTYL HWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGS GTAFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2072)

42E8.H1		TLKISRVEAEDLGVYFCSQTTHALFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:2072)
Аминокислотная последовательность 49H1 LB 1	VL	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYL HWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVTFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:2073)
Аминокислотная последовательность 54C2.A1	VL	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYL QWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLRISRVEAEDLGVYFCSQSTHLPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2074)
Аминокислотная последовательность 57D7.A1	VL	DVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLE WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF LKISRVEAEDLGVYCFQGSHPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2075)
Аминокислотная последовательность RS9.F6; аминокислотная последовательность RS.F10	VL VL	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTFL HWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQTTHVPPTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2076)
CDR-H1 RS9.F6 и RS.F10		GYTFTSYWMH (SEQ ID NO:2077)
CDR-H2 RS9.F6 и RS.F10		RSDPTTGGTNYNEKFKT (SEQ ID NO:2078)
CDR-L2 RS9.F6, RS.F10, 26E2.A3, 24B4.A1, 42E8.H1, 49H11.B1, 54C2.A1 и 57D7.A1		KVSNRFS (SEQ ID NO:2079)
CDR-H1 2ID11		GYTFTSYWIQ (SEQ ID NO:2080)
CDR-H2 2 ID 11		TIYPGDGDARYTQKFKG (SEQ ID NO:2081)
CDR-H3 2 ID 11		ARNGITTAGYYAMDY (SEQ ID NO:2082)
CDR-L1 2ID11		RASENIYSNLA (SEQ ID NO:2083)
CDR-L2 2 ID 11		AATNLAD (SEQ ID NO:2084)
CDR-L3 2 ID 11		QHFWGTPYT (SEQ ID NO:2085)
CDR-H1 21D4.D1		GYTFTDHAMH (SEQ ID NO:2086)
CDR-H2 21D4.D1		VISTYSGDTGYNQKFKG (SEQ ID NO:2087)
CDR-H3 21D4.D1		AREGHYDDAMDY (SEQ ID NO:2088)
CDR-L1 21D4.D1 и 51D4		KSSQSLDSDGKTYLN (SEQ ID NO:2089)
CDR-L2 21D4.D1		VVSKLDS (SEQ ID NO:2090)
CDR-L3 21D4.D1 и 51D4		WQGTHFPYT (SEQ ID NO:2091)
CDR-H1 26D2		GYTFTSYVMH (SEQ ID NO:2092)
CDR-H2 26D2		YINPYTDGTYNEKFKG (SEQ ID NO:2093)
CDR-H3 26D2		ARGEVRRYALDY (SEQ ID NO:2094)
CDR-L1 26D2		KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:2095)
CDR-L2 26D2		GATSLET (SEQ ID NO:2096)
CDR-L3 26D2		QQYWSTPWT (SEQ ID NO:2097)
CDR-H1 26E2.A3 и 24B4.A1		DSEVFPISYMS (SEQ ID NO:2098)

CDR-H2 26E2.A3 и 24B4.A1	DILPSIGGRIYGVKF (SEQ ID NO:2099)
CDR-H3 26E2.A3 и 24B4.A1	ARKDYGSLAY (SEQ ID NO:2100)
CDR-L1 26E2.A3, 24B4.A1 и 54C2.A1	RSSQSLVHINGNTYLQ (SEQ ID NO:2101)
CDR-L3 26E2.A3 и 24B4.A1	SQSTHVPYT (SEQ ID NO:2102)
CDR-H1 3D3.A1	GYTLSEYTMH (SEQ ID NO:2103)
CDR-H2 3D3.A1	GVIPNSGGTSYNQKFRD (SEQ ID NO:2104)
CDR-H3 3D3.A1	ARGDDSYRRGYALDY (SEQ ID NO:2105)
CDR-L1 3D3.A1	KSSQSLLYSSNQKSYLA (SEQ ID NO:2106)
CDR-L2 3D3.A1	WASTRES (SEQ ID NO:2107)
CDR-L3 3D3.A1	QQYFSYPPT (SEQ ID NO:2108)
CDR-H1 40H3.A4	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:2109)
CDR-H2 40H3.A4	RIDPANGNTKYDPKFQG (SEQ ID NO:2110)
CDR-H3 40H3.A4	ATLFAY (SEQ ID NO:2111)
CDR-L1 40H3.A4	RSSKSLLSHNGITYLY (SEQ ID NO:2112)
CDR-L2 40H3.A4	QMSNLAS (SEQ ID NO:2113)
CDR-L3 40H3.A4	AQNLELPT (SEQ ID NO:2114)
CDR-H1 42E8.H1 и 49H11.B1	GYSITSDYAWN (SEQ ID NO:2115)
CDR-H2 42E8.H1	YINYSGRTIYNPSLKS (SEQ ID NO:2116)
CDR-H3 42E8.H1 и 49H11.B1	ARWNGNYGFAY (SEQ ID NO:2117)
CDR-L1 42E8.H1 и 49H11.B1	RSSQSLVHINGNTYLH (SEQ ID NO:2118)
CDR-L3 42E8.H1	SQTTHALFT (SEQ ID NO:2119)
CDR-H2 49H11.B1	YISFSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO:2120)
CDR-L3 49H11.B1	SQSTHVTFT (SEQ ID NO:2121)
CDR-H1 54C2.A1	DSEVFPIAYMS (SEQ ID NO:2122)
CDR-H2 54C2.A1	DILPSIGRRIYGVKFED (SEQ ID NO:2123)
CDR-H3 54C2.A1	KDYGSLAY (SEQ ID NO:2124)
CDR-L3 54C2.A1	SQSTHLPYT (SEQ ID NO:2125)
CDR-H1 57D7.A1	GFSLSRYSVY (SEQ ID NO:2126)
CDR-H2 57D7.A1	MIWGGGNTDYNALS (SEQ ID NO:2127)
CDR-H3 57D7.A1	YGGMDY (SEQ ID NO:2128)
CDR-L1 57D7.A1	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO:2129)
CDR-L3 57D7.A1	FQGSHPYT (SEQ ID NO:2130)
RS9.F6-Fd	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQGT SLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:2131)
RS9.F6-Fd, слитый с Fc с мутациями LALAPG, мутациями, затрагивающими	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQGT SLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

связывание мутациями «выступ»	TfR, и	PEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHC PPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVLWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVT KEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2132)
RS9.F6-Fd, мутациями «впадина»	слитый с Fc с мутациями LALAPG и по типу	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQGT SLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHC PPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2133)
3D3.A1-Fd		EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWVI QSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKSS STAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDGSYRRGYALDYWG QGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK TH (SEQ ID NO:2134)
3D3.A1-Fd, мутациями, затрагивающими связывание мутациями «выступ»	слитый с Fc с мутациями LALAPG, TfR, и по типу	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWVI QSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKSS STAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDGSYRRGYALDYWG QGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THCPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVLWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVTKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2135)
3D3.A1-Fd, мутациями	слитый с Fc с мутациями LALAPG и по типу	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWVI QSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKSS STAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDGSYRRGYALDYWG

«впадина»	<p>QGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO:2136)</p>
Белок TREM2 человека	<p>MEPLRLILLFVTELSGAHNNTTFQGVAGQSLQVSCP YDSMKH WGRRAWCRQLGEEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRW NGSTAIT DDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRK VLVEVL ADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEI PFPPTSI LLLACIFLIKILAAASALWAAAWHGQKPGTHPPSELDC GHDPGYQLQTLPLGRDT (SEQ ID NO:1)</p>
Белок рецептора трансферрина человека 1 (TFR1)	<p>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVE MKLAVDEEENADNNTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVI VFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPG EDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFGTIKLLNENS YVPREAGSQDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQHF VKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSK AATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKI TFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSF FGH AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRA AAELKFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLT VSNVLKEIKILNIFGVKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGP GAAKSGVGTALLLKLQMFSDMVLKDGFPQRSIIFAS WSAGDFGSGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVL GTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSN WASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPY LGTTMDTYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTH DVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQ WLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKNDR VMRVEYHFLSPYVSPKESPF RHVFWGSGSHTLPALLEN LKLRKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGD VWDIDNEF (SEQ ID NO:2137)</p>
Положения 231-447 в последовательности человека дикого типа по нумерации согласно EU-	<p>APELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE</p>

индексу	WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2138)
Последовательность шарнирного участка IgG1 человека	EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:2139)
Клон CH3C.35.20	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2140)
Клон CH3C.35.21	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2141)
Клон CH3C.35.22	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2142)
Клон CH3C.35.23	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2143)
Клон CH3C.35.24	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2144)
Клон CH3C.35.21. 17	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL

	WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2145)
Клон CH3C.35.20.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2146)
Клон CH3C.35.20.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2147)
Клон CH3C.35.20.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2148)
Клон CH3C.35.20.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2149)
Клон CH3C.35.20.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2150)
Клон CH3C.35.20.6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWVSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2151)

Клон CH3C.35.21.a.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2152)
Клон CH3C.35.21.a.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWASYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QGFVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2153)
Клон CH3C.35.21.a.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWVSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QGFVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2154)
Клон CH3C.35.21.a.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEW QGFVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2155)
Клон CH3C.35.21.a.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWASYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QGFVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2156)
Клон CH3C.35.21.a.6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWVSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QGFVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2157)
Клон CH3C.35.23.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2158)
Клон CH3C.35.23.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2159)
Клон CH3C.35.23.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2160)
Клон CH3C.35.23.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2161)
Клон CH3C.35.23.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2162)
Клон CH3C.35.23.6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2163)
Клон CH3C.35.24.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

	NO:2164)
Клон CH3C.35.24.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2165)
Клон CH3C.35.24.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2166)
Клон CH3C.35.24.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2167)
Клон CH3C.35.24.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2168)
Клон CH3C.35.24.6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2169)
Клон CH3C.35.21. 17.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2170)
Клон CH3C.35.21. 17.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

	<p>LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2171)</p>
Клон CH3C.35.21. 17.3	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWVSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2172)</p>
Клон CH3C.35.21. 17.4	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2173)</p>
Клон CH3C.35.21. 17.5	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESFGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2174)</p>
Клон CH3C.35.21. 17.6	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESFGTEWVSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2175)</p>
Клоны CH3C.35.N390 и CH3C.35.N163	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2176)</p>
Клон CH3C.1	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGLVWVGYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVAKSTW</p>

	QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2177)
Клон CH3C.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTVWSHYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGYVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2178)
Клон CH3C.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTWESQYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSDW QQGHVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2179)
Клон CH3C.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESVGPWALYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVLKSEW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2180)
Клон CH3C. 17	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTVWSKYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2181)
Клон CH3C. 18	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2182)
Клон CH3C.21	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGLVWVGYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2183)
Клон CH3C.25	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESMGHVWVGKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKST WQQGWVWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2184)
Клон CH3C.34	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGLVWVFSKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2185)
Клон CH3C.35	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2186)
Клон CH3C.44	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2187)
Клон CH3C.51	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVGKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGWVWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2188)
Клон CH3C.3. 1-3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVATKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2189)
Клон CH3C.3. 1-9	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

	WESLGPVWVHTKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2190)
Клон CH3C.3.2-5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVDQKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2191)
Клон CH3C.3.2-19	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVNQKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2192)
Клон CH3C.3.2-1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVNFKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2193)
Клон CH3C. 18, вариант	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2194)
Клон CH3C. 18, вариант	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2195)
Клон CH3C. 18, вариант	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVY WESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2196)

Клон CH3C. 18, вариант	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYQTTTPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2197)</p>
Клон CH3C. 18, вариант	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYFTTPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2198)</p>
Клон CH3C. 18, вариант	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYHTTPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2199)</p>
Клон CH3C.35. 13	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWAVYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2200)</p>
Клон CH3C.35. 14	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYQTTTPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2201)</p>
Клон CH3C.35. 15	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWAVYQTTTPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2202)</p>
Клон CH3C.35. 16	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</p>

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWVNQKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2203)
Клон CH3C.35. 17	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVNQQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2204)
Клон CH3C.35. 18	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWVNQQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2205)
Клон CH3C.35. 19	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2206)
Клон CH3C.35.K165Q	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2207)
Клон CH3C.35.N163. K165Q	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2208)
Клон CH3C.35.21.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

	NO:2209)
Клон CH3C.35.21.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2210)
Клон CH3C.35.21.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2211)
Клон CH3C.35.21.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTGEEW QQGFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2212)
Клон CH3C.35.21.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2213)
Клон CH3C.35.21.6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2214)
Клон CH3C.35.21.7	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2215)
Клон CH3C.35.21.8	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

	<p>LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFTCGVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2216)</p>
Клон CH3C.35.21.9	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFECWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2217)</p>
Клон CH3C.35.21. 10	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFKCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2218)</p>
Клон CH3C.35.21. il	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTPEEWQ QQGFVFKCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2219)</p>
Клон CH3C.35.21. 12	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2220)</p>
Клон CH3C.35.21. 13	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTGEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2221)</p>
Клон CH3C.35.21. 14	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW</p>

	QQGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2222)
Клон CH3C.35.21. 15	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTGEW QQGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2223)
Клон CH3C.35.21. 16	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFTCGVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2224)
Клон CH3C.35.21. 18	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2225)
Клон CH3B.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFDYVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFC SVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK (SEQ ID NO:2226)
Клон CH3B.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFDMVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFC SVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK (SEQ ID NO:2227)
Клон CH3B.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFEYVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFC SVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK (SEQ ID NO:2228)
Клон CH3B.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFEMVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFDLSLSPGK (SEQ ID NO:2229)
Клон CH3B.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFELVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFDLSLSPGK (SEQ ID NO:2230)
Клон CH2A2.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVEFIWYVDGVDVRYEWQLPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2231)
Клон CH2A2.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVGFVWYVDGVPVSWEWYWPREEQYNSTYRVVS LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2232)
Клон CH2A2.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFDWYVDGVMVRREWHRPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2233)
Клон CH2A2.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVSFEWYVDGVPVRWEWQWPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2234)
Клон CH2A2.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVAFTWYVDGVPVRWEWQNPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

	WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2235)
Клон CH2C.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTP PWEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYTYRVS LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2236)
Клон CH2C.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPSP PWEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2237)
Клон CH2C.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTP PWEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2238)
Клон CH2C.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDFRGP PWEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYHDYRVVS LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2239)
Клон CH2C.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTV PWEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2240)
Клон CH2D.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSP PRMVKFNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2241)

Клон CH2D.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSV PVMVKFNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2242)
Клон CH2D.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD MWEYVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWVKQLNSTWRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2243)
Клон CH2D.4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD DWTWVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWIAQPNSTWRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2244)
Клон CH2D.5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD DWEWVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWKLQLNSTWRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2245)
Клон CH2E3.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPWVWFYWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCSVNIALWWSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2246)
Клон CH2E3.2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPVVGFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCRVSNALSALTWKIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2247)
Клон CH2E3.3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPVVGFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCRVSNALSALSWRIEKTISKAKGQ

		PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2248)
Клон CH2E3.4		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPIVGFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCRVNSALRWRIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2249)
Клон CH2E3.5		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPAVGFEWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCVFNWALDWVIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2250)
Последовательность мутациями по «впадина»	Fc с по типу	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2251)
Последовательность мутациями по «впадина» и LALA	Fc с по типу	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2252)
Последовательность мутациями по «впадина» и YTE	Fc с по типу	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2253)
Последовательность мутациями по «впадина», LALA и YTE	Fc с по типу	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

		NO:2254)
Последовательность Fc с мутацией по типу «выступ»		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2255)
Последовательность Fc с мутациями по типу «выступ» и LALA		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2256)
Последовательность Fc с мутациями по типу «выступ» и YTE		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2257)
Последовательность Fc с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2258)
Клон CH3C.35.21 с мутацией по типу «выступ»		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWESYGTWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2259)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «выступ» и LALA		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWESYGTWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2260)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

«выступ» и YTE	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2261)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2262)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2263)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2264)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2265)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2266)
Клон CH3C.35.20.1 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ

			QGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2267)
Клон	CH3C.35.20.1	с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2268)
Клон	CH3C.35.20.1	с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2269)
Клон	CH3C.35.20.1	с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2270)
Клон	CH3C.35.20.1	с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2271)
Клон	CH3C.35.20.1	с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2272)
Клон	CH3C.35.20.1	с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2273)
Клон	CH3C.35.20.1	с	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

мутациями по типу «впадина» и LALA	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2274)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2275)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2276)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2277)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2278)
Клон CH3C.35.23.2 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTewanYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2279)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTewanYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2279)

	EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2280)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2281)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2282)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2283)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2284)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2285)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2286)

Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2287)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH E DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2288)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2289)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2290)
Клон CH3C.35.23.3 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH E DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2291)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2292)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG

	QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2293)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2294)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2295)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2296)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2297)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2298)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

	NO:2299)
Клон ЧЗС.35.23.3 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTIEWVNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2300)
Клон ЧЗС.35.23.3 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWVNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2301)
Клон ЧЗС.35.23.3 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWVNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2302)
Клон ЧЗС.35.23.4 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTIEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2303)
Клон ЧЗС.35.23.4 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2304)
Клон ЧЗС.35.23.4 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2305)
Клон ЧЗС.35.23.4 с мутациями по типу	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

«выступ» и YTE	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2306)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2307)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2308)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2309)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2310)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2311)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW

	QQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2312)
Клон ЧЗС.35.23.4 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2313)
Клон ЧЗС.35.23.4 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2314)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2315)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV LWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2316)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV LWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2317)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2318)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH

мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2319)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2320)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2321)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2322)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2323)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2324)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV

	LWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2325)
Клон ЧЗС.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV LWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2326)
Клон ЧЗС.35.23 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2327)
Клон ЧЗС.35.23 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2328)
Клон ЧЗС.35.23 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2329)
Клон ЧЗС.35.23 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2330)
Клон ЧЗС.35.23 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2331)

Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2332)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2333)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2334)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2335)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2336)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2337)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG

	QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2338)
Мотив CH3C	YxTEWSS (SEQ ID NO:2339)
Мотив CH3C	TxxExxxxF (SEQ ID NO:2340)
Праймер для ПЦР 3' VH mulgGI	GGACAGGGATCCAGAGTTCC (SEQ ID NO:2341)
Праймер для ПЦР 3' VH mu3/4G2	AGCTGGGAAGGTGTGCACAC (SEQ ID NO:2342)
Праймер для ПЦР 3' VH mu3/4G3	CAGGGGCCAGTGGATAGAC (SEQ ID NO:2343)
Праймер для ПЦР 3' VL muСкаппа.1	GACATTGATGTCTTTGGGGT (SEQ ID NO:2344)
Праймер для ПЦР 3' VL muСкаппа.2	TTCACTGCCATCAATCTTCC (SEQ ID NO:2345)
Аминокислотная последовательность VH 7B10.A2	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHW VKQSHGKSLEWIGYINPNNGGTTYNQKFKGKATLTVN KSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCATYNNHYFDSWGQG TTLTVSS (SEQ ID NO:2346)
CDR-H1 7B10.A2	GYTFTDYNMH (SEQ ID NO:2347)
CDR-H2 7B10.A2	YINPNNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO:2348)
CDR-H3 7B10.A2	ATYNNHYFDS (SEQ ID NO:2349)
Аминокислотная последовательность VL 7B10.A2	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQ KPDGTVKLLIYYSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEPEDIATYYCQQYSNLPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2350)
CDR-L1 7B10.A2	SASQGISNYLN (SEQ ID NO:2351)
CDR-L2 7B10.A2	YTSNLHS (SEQ ID NO:2352)
CDR-L3 7B10.A2	QQYSNLPYT (SEQ ID NO:2353)
Аминокислотная последовательность VH 51D4	QVHLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGSGYTFTDYGMHW VKQSHAKSLEWIGVISTYNGNTSYNQKYK GKATVTVD KPSSTAYMELVRLTSEDSAIYYCARDFGYVPFDYWGQ GTTLTVSS (SEQ ID NO:2354)
CDR-H1 51D4	GYTFTDYGMH (SEQ ID NO:2355)
CDR-H2 51D4	VISTYNGNTSYNQKYKG (SEQ ID NO:2356)
CDR-H3 51D4	ARDFGYVPFDY (SEQ ID NO:2357)
Аминокислотная последовательность VL 51D4	DVVMQTPLTSLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLN WLLQRP GQSPKRLIYLVSYLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVE ADDLGV YYCWQGT HFPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2358)
CDR-L2 51D4	LVSYLDS (SEQ ID NO:2359)
Консенсусная последовательность CDR-	GX2X3X4X5X6X7X8X9X10X11, где X2 представляет собой Y или F; X3 представляет собой T, N или S; X4

H1	представляет собой F, L или I; X5 представляет собой T, S или K; X6 представляет собой D, S или E; X7 представляет собой D или отсутствует; X8 представляет собой H, Y или T; X9 представляет собой A, N, G, V, W, T или Y; X10 представляет собой M, I или W; и X представляет собой H, Q или N (SEQ ID NO:2360)
Консенсусная последовательность CDR-H1	GYX3X4X5X6X7X8X9X10X11, где X3 представляет собой T или S; X4 представляет собой F, L или I; X5 представляет собой T или S; X6 представляет собой D, S или E; X7 представляет собой D или отсутствует; X8 представляет собой H или Y; X9 представляет собой A, N, G, V, W, T или A; X10 представляет собой M, I или W; и X11 представляет собой H, Q или N (SEQ ID NO:2361)
Консенсусная последовательность CDR-H1	GX2X3X4X5X6X8X9X10X11, где X представляет собой Y или F; X3 представляет собой T или N; X4 представляет собой F, L или I; X представляет собой T, S или K; X6 представляет собой D, S или E; X8 представляет собой H, Y или T; X представляет собой A, N, G, V, W, T, Y или A; Xi представляет собой M или I; и X представляет собой H или Q (SEQ ID NO:2362)
Консенсусная последовательность CDR-H1	GYTX4X5X6X8X9X10X11, где X4 представляет собой F или L; X представляет собой T или S; X6 представляет собой D, S или E; X8 представляет собой H, Y; X9 представляет собой A, N, G, V, W, T; X10 представляет собой M или I; и X11 представляет собой H или Q (SEQ ID NO:2363)
Консенсусная последовательность CDR-H2	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YX12X13X14X15X16X17, где X1 представляет собой D, V, Y, R, G или T; X2 представляет собой I, S или V; X3 представляет собой L, S, N, D, I или Y; X4 представляет собой P, T или отсутствует; X5 представляет собой S, Y, N, T, A, G или F; X6 представляет собой I, S, N, T или D; X7 представляет собой G или D; X8 представляет собой G, D, N, R или S; X9 представляет собой R, T или A; X10 представляет собой I, G, S, K, T, N или R; X12 представляет собой G, N, D или T; X13 представляет собой V, Q, E или P; X14 представляет собой K или S; X15 представляет собой F, Y или L; X16 представляет собой K, R, Q или отсутствует; и X17 представляет собой G, T, D, S или отсутствует (SEQ ID NO:2364)
Консенсусная последовательность CDR-H2	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YX12X13X14X15X16X17, где Xi представляет собой V, Y, R, G или T; X2 представляет собой I, S или V; X3 представляет собой S, N, D, I или Y; X4 представляет собой P, T или отсутствует; X5 представляет собой Y, N, T, A, G или F; X6

		представляет собой S, N, T или D; X7 представляет собой G или D; X8 представляет собой G, D, N, R или S; X9 представляет собой T или A; X10 представляет собой I, G, S, K, T, N или R; X12 представляет собой N, D или T; X13 представляет собой Q, E или P; X14 представляет собой K или S; X15 представляет собой F, Y или L; X16 представляет собой K, R или Q; и Xi представляет собой G, T, D или S (SEQ ID NO:2365)
Консенсусная последовательность CDR-H2		X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YX12X13KX15X16X17, где Xi представляет собой V, Y, R, G или T; X2 представляет собой I, S или V; X3 представляет собой S, N, D, I или Y; X4 представляет собой P или T; X5 представляет собой Y, N, T, A или G; X6 представляет собой S, N, T или D; X7 представляет собой G или D; X8 представляет собой G, D или N; X9 представляет собой T или A; X10 представляет собой G, S, K, T, N или R; X12 представляет собой N, D или T; X13 представляет собой Q, E или P; X15 представляет собой F или Y; X16 представляет собой K, R или Q; и X17 представляет собой G, T или D (SEQ ID NO:2366)
Консенсусная последовательность CDR-H3		ARX3X4X5X6X7X8X9X10YAX13DY, где X3 представляет собой G или N; X4 представляет собой D или G; X5 представляет собой D или I; X6 представляет собой S или T; X7 представляет собой Y или T; X8 представляет собой R или A; X9 представляет собой R или G; X10 представляет собой G или Y; и X13 представляет собой L или M (SEQ ID NO:2367)
Консенсусная последовательность CDR-L1		X1SSX4SLX7X8X9X10X11X12X13X14X15LX17, где X1 представляет собой R или K; X4 представляет собой Q или K; X7 представляет собой V или L; X8 представляет собой H, D или Y; X9 представляет собой I, N или S; X10 представляет собой S или отсутствует; X11 представляет собой D или N; X12 представляет собой G или Q; X13 представляет собой N, I или K; X14 представляет собой T или S; X15 представляет собой Y или F; и X17 представляет собой Q, H, Y, N или A (SEQ ID NO:2368)
Консенсусная последовательность CDR-L1		X1ASX4X5IX7X8X9LX11, где X1 представляет собой R, K или S; X4 представляет собой E или Q; X5 представляет собой N, D или G; X7 представляет собой Y или S; X8 представляет собой S или N; X9 представляет собой N, R или Y; и X11 представляет собой A или N (SEQ ID NO:2369)
Консенсусная последовательность CDR-L2		X1X2SX4X5X6S, где Xi представляет собой K, Q, Y, V или L; X2 представляет собой V, M или T; X4 представляет собой N, K или Y; X5 представляет собой R или L; и X6

	или F, A, H или D (SEQ ID NO:2370)
Консенсусная последовательность CDR-L3	X1X2X3X4X5X6X7X8T, где Xi представляет собой S, W или Q; X2 представляет собой Q или H; X3 представляет собой S, T, G, Y или F; X4 представляет собой T, F, W, S; X5 представляет собой H, S, G или N; X6 представляет собой V, A, F, Y, T или L; X7 представляет собой P, T или L; и X8 представляет собой Y, F, P или W (SEQ ID NO:2371)
Консенсусная последовательность CDR-L3	QX2X3X4X5X6PX8T, где X2 представляет собой Q или H; X3 представляет собой Y или F; X4 представляет собой F, W или S; X5 представляет собой S, G или N; X6 представляет собой Y, T или L; и X8 представляет собой P, Y или W (SEQ ID NO:2372)
Аминокислотная последовательность внеклеточного домена (ECD) TREM2 человека (без сигнального пептида и His-метки)	SGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAW CRQLGEK GPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTI TLRNLQP HDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDA GDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTS (SEQ ID NO:2373)
Пептид TREM2 человека	DLWFPGESES (SEQ ID NO:2374)
9-мерная аминокислотная последовательность пептида TREM2 человека	DLWFPGESE (SEQ ID NO:2375)
Последовательность пептида TREM2 человека (остатки 140-144 полноразмерного TREM2)	DLWFP (SEQ ID NO:2376)
Клон CH3C.18.3.4-1 (CH3C.3.4-1)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESWGFVWSTYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVPKSNWQQGFVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2377)
Клон CH3C.18.3.4-19 (CH3C.3.4-19)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESWGHVWSTYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVPKSNWQQGYVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2378)
Клон CH3C.18.3.2-3 (CH3C.3.2-3)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVEQKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2379)
Клон CH3C.18.3.2-14 (CH3C.3.2-14)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVGKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2380)
Клон CH3C.18.3.2-24 (CH3C.3.2-24)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVHTKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2381)
Клон CH3C.18.3.4-26 (CH3C.3.4-26)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESWGTWVGTYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPKSNW QQGYVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2382)
Клон CH3C.18.3.2-17 (CH3C.3.2-17)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVGKTPPVLDSDGSFFLYSKLTPVKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2383)
Клон CH3C.35.20.1.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2384)
Клон CH3C.35.23.2.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

	NO:2385)
Клон CH3C.35.23. 1.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2386)
Клон CH3C.35.S413	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2387)
Клон CH3C.35.23.3.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2388)
Клон CH3C.35.N390.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2389)
Клон CH3C.35.23.6.1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2390)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2391)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

«выступ», LALAPG и YTE	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2392)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2393)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2394)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2395)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2396)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2397)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQ

	QGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2398)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2399)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2400)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQ QGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2401)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2402)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2403)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQ QGFVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2404)
Клон CH3C.35.20.1.1 с	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH

мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2405)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2406)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2407)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2408)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2409)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2410)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2411)

	EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2411)
Клон ЧЗС.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2412)
Клон ЧЗС.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2413)
Клон ЧЗС.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2414)
Клон ЧЗС.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2415)
Клон ЧЗС.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2416)
Клон ЧЗС.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2417)

Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2418)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутацией по типу «выступ»	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2419)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ» и LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2420)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ» и LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2421)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ» и YTE	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2422)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ», LALA и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2423)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и YTE	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG

		QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2424)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина»		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2425)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина» и LALA		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2426)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина» и LALAPG		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2427)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина» и YTE		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2428)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и YTE		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2429)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и YTE		APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

	NO:2430)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2431)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2432)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2433)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2434)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2435)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2436)
Клон CH3C.35.20.1 с мутациями по типу	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

«впадина», LALAPG и M428L и N434S	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2437)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQ QGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2438)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQ QGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2439)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2440)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2441)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQ QGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2442)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW

	QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2443)
Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2444)
Клон CH3C.35.21 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2445)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2446)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2447)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2448)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2449)
Клон CH3C.35.21 с	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2450)
Клон CH3C.35.21 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2451)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2452)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2453)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2454)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2455)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL

	WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2456)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV LWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2457)
Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV LWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2458)
Клон CH3C.35.23 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2459)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2460)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2461)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2462)

Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2463)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2464)
Клон CH3C.35.23 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2465)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2466)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2467)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2468)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG

M428L и N434S	QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2469)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2470)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2471)
Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2472)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2473)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2474)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALSHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID

	NO:2475)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2476)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFCFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2477)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2478)
Клон CH3C.35.23.2 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2479)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFCFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2480)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFCFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2481)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

«выступ», LALA и M428L и N434S	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGIFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSE WQQGFVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2482)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGIFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSE WQQGFVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2483)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2484)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2485)
Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2486)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2487)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGIFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW

	QQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2488)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2489)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2490)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTIEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2491)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2492)
Клон CH3C.35.23.3 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTIEWVNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2493)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTIEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2494)
Клон CH3C.35.23.4 с	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTIEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW WQQGFVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2494)

мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2495)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2496)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «выступ», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2497)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2498)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2499)
Клон CH3C.35.23.4 с мутациями по типу «впадина», LALAPG и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2500)
Последовательность Fc с мутациями по типу «впадина» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE

	WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2501)
Последовательность Fc с мутациями по типу «впадина», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTQTLHQLDYLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2502)
Последовательность Fc с мутациями по типу «выступ» и M428L и N434S	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQLDYLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2503)
Последовательность Fc с мутациями по типу «выступ», LALA и M428L и N434S	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV VLTQTLHQLDYLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2504)
SS2_NHis_TREM2	MPALLSLVSLLSVLLMGCVAETGGSGHHHHHHS ² GTN TTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRKAWCRQLGE KGPCQRRVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTL TITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLA DPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIP FPPTSAS (SEQ ID NO:2505)

[00245] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в приведенных выше таблицах, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанные в заявке '841 и в данном документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

Н. Публикация PCT-заявки на патент № WO2019/118513A1

[00246] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации РСТ-заявки на патент № WO2019/118513A1 («заявка '513»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00247] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки '513. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '513.

[00248] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-H1, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:2514, CDR-H2, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:2515, CDR-H3, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:11, CDR-L1, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:2517, CDR-L2, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:2518, и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:2519.

[00249] В некоторых вариантах осуществления антитело является афукозилированным и содержит последовательность VH, показанную под SEQ ID NO:2506; последовательность VL, показанную под SEQ ID NO:NO:2507; и активную область Fc IgG1 человека.

[00250] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит все 3 CDR тяжелой цепи последовательности, показанной под SEQ ID NO:2512, и все 3 CDR легкой цепи последовательности, показанной под SEQ ID NO:2513.

[00251] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит замену А на Т в положении 97 последовательности, показанной под SEQ ID NO:2512; и замену К на R в положении 98 последовательности, показанной под SEQ ID NO:2512.

[00252] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, показанную под SEQ ID NO:2506, 2508 или 2510.

[00253] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, показанную под SEQ ID NO:2506, 2508 или 2510, и последовательность VL, показанную под SEQ ID NO:2507, 2509 или 2511. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, показанную под SEQ ID NO:2506.

[00254] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, показанную под SEQ ID NO:2506, и последовательность VL, показанную под SEQ ID NO:2507.

[00255] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело 37012 (см. **таблицу Н1**)

[00256] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, содержащее VL, VH, полную последовательность тяжелой цепи или полную последовательность легкой цепи, раскрытые в таблице 1А, или последовательность CDR, как раскрыто в таблице 1В публикации РСТ-заявки на патент № WO2019/118513А1, которые воспроизведены ниже в виде таблиц Н1 и Н2 соответственно.

Таблица Н1

Название	Последовательность
37012 VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2506)
37012 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYT SNRFTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:2507)
37013 VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2508)
37013 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAP KLLLYT SNRFTGVPSRFSGSGSGTDFLTISVQPEDFATYYCQRI YN SPWTFGQGTKLELK (SEQ ID NO:2509)
37014 VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVASLTNSGGSTYYADSVKGRFTLSRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2510)
37014 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYT SNRFTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:2511)
37017 VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKEWAGSGYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2512)
37017 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYT SNRFTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:2513)
Полная 37012_H	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL T KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2529)
Полная 37012 L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYT SNRFTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQRIYN

	SPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2530)
Полная 37013_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL T KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:2531)
Полная 37013 L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCKASQNVGNLAWYQQKPGKAP KLLLYYTSNRFTGVPSRFSGSGGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQRI YNPWFQVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2532)
Полная 37014_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVASLTNSGGSTYYADSVKGRFTLSRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL T KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:2533)
Полная 37014 L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2534)
Полная 37017_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKEWAGSGYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

	(SEQ ID NO:2535)
Полная 37017_L	DIQMTQSPSSLSASVVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2536)

Таблица H2. CDR гуманизированных антител

CDR	Последовательность
CDR-H1	FSNYYMA (SEQ ID NO:2514)
CDR-H2	SLTNSGGSTY (SEQ ID NO:2515)
CDR-H3	EWAGSGY (SEQ ID NO:2516)
CDR-L1	NVGNNLA (SEQ ID NO:2517)
CDR-L2	YTSNRFT (SEQ ID NO:2518)
CDR-L3	RIYNSPW (SEQ ID NO:2519)

[00257] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в приведенных выше таблицах, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанные в заявке '513 и в данном документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

1. Публикация PCT-заявки на патент № WO2020/055975A1

[00258] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2020/055975A1 («заявка '975»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00259] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки '975. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '975.

[00260] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (а) переменную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO:2539, L2, полученную из SEQ ID NO:2539, L3, полученную из SEQ ID NO:2539, или любую их комбинацию; и/или

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO:2540, H2, полученную из SEQ ID NO:2540, H3, полученную из SEQ ID NO:2540, или любую их комбинацию.

[00261] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 под SEQ ID NO:2541, L2, содержащую аминокислотную последовательность IVS, L3 под SEQ ID NO:2542 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, содержащую SEQ ID NO:2543, H2, содержащую SEQ ID NO:2544, H3, содержащую SEQ ID NO:2545, или любую их комбинацию.

[00262] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO:2546, L2, полученную из SEQ ID NO:2546, L3, полученную из SEQ ID NO:2546, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO:2547, H2, полученную из SEQ ID NO:2547, H3, полученную из SEQ ID NO:2547, или любую их комбинацию.

[00263] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 под SEQ ID NO:2548, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 под SEQ ID NO:2549 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, содержащую SEQ ID NO:2550, H2, содержащую SEQ ID NO:2551, H3, содержащую SEQ ID NO:2552, или любую их комбинацию.

[00264] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO:2553, L2, полученную из SEQ ID NO:2553, L3, полученную из SEQ ID NO:2553, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO:2554, H2, полученную из SEQ ID NO:2554, H3, полученную из SEQ ID NO:2554, или любую их комбинацию.

[00265] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 под SEQ ID NO:2555, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 под SEQ ID NO:2556 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, содержащую SEQ ID NO:2557, H2, содержащую SEQ ID NO:2558, H3, содержащую SEQ ID NO:2559, или любую их комбинацию.

[00266] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO:2560, L2, полученную из SEQ ID NO:2560, L3, полученную из SEQ ID NO:2560, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO:2561, H2, полученную из SEQ ID NO:2561, H3, полученную из SEQ ID NO:2561, или любую их комбинацию.

[00267] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную

область легкой цепи, содержащую L1 под SEQ ID NO:2562, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 под SEQ ID NO:2563 или любую их комбинацию; и/или (b) вариabельную область тяжелой цепи, содержащую H1, содержащую SEQ ID NO:2564, H2, содержащую SEQ ID NO:2565, H3, содержащую SEQ ID NO:2566, или любую их комбинацию.

[00268] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариabельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO:2567, L2, полученную из SEQ ID NO:2567, L3, полученную из SEQ ID NO:2567, или любую их комбинацию; и/или (b) вариabельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO:2568, H2, полученную из SEQ ID NO:2568, H3, полученную из SEQ ID NO:2568, или любую их комбинацию. В данном документе рассматриваются композиции, содержащие антитело, включая без ограничения фармацевтические композиции. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело.

[00269] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариabельную область легкой цепи, содержащую L1 под SEQ ID NO:2569, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 под SEQ ID NO:2570 или любую их комбинацию; и/или (b) вариabельную область тяжелой цепи, содержащую H1, содержащую SEQ ID NO:2571, H2, содержащую SEQ ID NO:2572, H3, содержащую SEQ ID NO:2573, или любую их комбинацию.

[00270] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариabельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO:2574, L2, полученную из SEQ ID NO:2574, L3, полученную из SEQ ID NO:2574, или любую их комбинацию; и/или (b) вариabельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO:2575, H2, полученную из SEQ ID NO:2575, H3, полученную из SEQ ID NO:2575, или любую их комбинацию.

[00271] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариabельную область легкой цепи, содержащую L1 под SEQ ID NO:2576, L2, содержащую аминокислотную последовательность WAS, L3 под SEQ ID NO:2577 или любую их комбинацию; и/или (b) вариabельную область тяжелой цепи, содержащую H1, содержащую SEQ ID NO:2578, H2, содержащую SEQ ID NO:2579, H3, содержащую SEQ ID NO:2580, или любую их комбинацию.

[00272] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой HJ23.4, HJ23.7, HJ23.8, HJ23.9, HJ23.10 или HJ23.13. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело, полученное из HJ23.4, HJ23.7, HJ23.8, HJ23.9, HJ23.10 или HJ23.13. Номер доступа для гибридомы, продуцирующей антитела HJ23.4, HJ23.7, HJ23.8, HJ23.9, HJ23.10 и HJ23.13, и их соответствующие вариabельные области легкой цепи и тяжелой цепи указаны в **таблице II**.

Таблица II

Антитело (№ доступа в АТСС для гибридомы)	Варибельная область легкой цепи	Варибельная область тяжелой цепи
HJ23.4 (PTA-125168)	SEQ ID NO:2539	SEQ ID NO:2540
HJ23.7 (PTA-125169)	SEQ ID NO:2546	SEQ ID NO:2547
HJ23.8 (PTA-125170)	SEQ ID NO:2552	SEQ ID NO:2553
HJ23.9 (PTA-125171)	SEQ ID NO:2561	SEQ ID NO:2562
HJ23.10 (PTA-125172)	SEQ ID NO:2567	SEQ ID NO:2568
HJ23.13 (PTA-125173)	SEQ ID NO:2574	SEQ ID NO:2575

[00273] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах А и В или сводной таблице, прилагаемой к примеру 2 публикации РСТ-заявки на патент № WO2020/055975A1, воспроизведенной ниже в виде таблиц I2-4.

Таблица I2

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
1	SEQ ID NO:2541					
2	SEQ ID NO:2541	IVS				
3	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542			
4		IVS				
5		IVS	SEQ ID NO:2542			
6			SEQ ID NO:2542			
7	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542			
8				SEQ ID NO:2543		
9				SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
10				SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
11					SEQ ID NO:2544	
12					SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
13						SEQ ID NO:2545
14				SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
15	SEQ ID NO:2541			SEQ ID NO:2543		
16	SEQ ID NO:2541			SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
17	SEQ ID NO:2541			SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
18	SEQ ID NO:2541				SEQ ID NO:2544	

Антигено	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
19	SEQ ID NO:2541				SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
20	SEQ ID NO:2541					SEQ ID NO:2545
21	SEQ ID NO:2541			SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
22	SEQ ID NO:2541	IVS		SEQ ID NO:2543		
23	SEQ ID NO:2541	IVS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
24	SEQ ID NO:2541	IVS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
25	SEQ ID NO:2541	IVS			SEQ ID NO:2544	
26	SEQ ID NO:2541	IVS			SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
27	SEQ ID NO:2541	IVS				SEQ ID NO:2545
28	SEQ ID NO:2541	IVS		SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
29	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		
30	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
31	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
32	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	
33	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
34	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:254

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
						5
35	SEQ ID NO:2541	IVS	SEQ ID NO:2542			SEQ ID NO:2545
36		IVS		SEQ ID NO:2543		
37		IVS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
38		IVS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
39		IVS			SEQ ID NO:2544	
40		IVS			SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
41		IVS				SEQ ID NO:2545
42		IVS		SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
43		IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		
44		IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
45		IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
46		IVS	SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	
47		IVS	SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
48		IVS	SEQ ID NO:2542			SEQ ID NO:2545
49		IVS	SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
50			SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		
51			SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
52			SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
53			SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	
54			SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
55			SEQ ID NO:2542			SEQ ID NO:2545
56			SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
57	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
58	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
59	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
60	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	
61	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
62	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542			SEQ ID NO:2545
63	SEQ ID NO:2541		SEQ ID NO:2542	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
64	SEQ ID NO:2548					
65	SEQ ID NO:2548	KVS				
66	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549			
67		KVS				
68		KVS	SEQ ID NO:2549			
69			SEQ ID NO:2549			
70	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549			
71				SEQ ID NO:2550		
72				SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
73				SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
74					SEQ ID NO:2551	
75					SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
76						SEQ ID NO:2552
77				SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
78	SEQ ID NO:2548			SEQ ID NO:2550		
79	SEQ ID NO:2548			SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
80	SEQ ID NO:2548			SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
81	SEQ ID NO:2548				SEQ ID NO:2551	
82	SEQ ID NO:2548				SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
83	SEQ ID NO:2548					SEQ ID NO:2552
84	SEQ ID NO:2548			SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
85	SEQ ID NO:2548	KVS		SEQ ID NO:2550		
86	SEQ ID NO:2548	KVS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
87	SEQ ID NO:2548	KVS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
88	SEQ ID NO:2548	KVS			SEQ ID NO:2551	
89	SEQ ID NO:2548	KVS			SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
90	SEQ ID NO:2548	KVS				SEQ ID NO:2552
91	SEQ ID NO:2548	KVS		SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
92	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		
93	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
94	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
95	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	
96	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
97	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549			SEQ ID NO:2552
98	SEQ ID NO:2548	KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
99		KVS		SEQ ID NO:2550		
100		KVS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
101		KVS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
102		KVS			SEQ ID NO:2551	
103		KVS			SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
104		KVS				SEQ ID NO:2552
105		KVS		SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
106		KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		
107		KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
108		KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
109		KVS	SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	
110		KVS	SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
111		KVS	SEQ ID NO:2549			SEQ ID NO:2552
112		KVS	SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
113			SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		
114			SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
115			SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
116			SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	
117			SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
118			SEQ ID NO:2549			SEQ ID NO:2552
119			SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
120	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		
121	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
122	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
123	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	
124	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
125	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549			SEQ ID NO:2552
126	SEQ ID NO:2548		SEQ ID NO:2549	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
127	SEQ ID NO:2555					
128	SEQ ID NO:2555	KVS				
129	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556			
130		KVS				
131		KVS	SEQ ID NO:2556			
132			SEQ ID NO:2556			

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
133	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556			
134				SEQ ID NO:2557		
135				SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
136				SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
137					SEQ ID NO:2558	
138					SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
139						SEQ ID NO:2559
140				SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
141	SEQ ID NO:2555			SEQ ID NO:2557		
142	SEQ ID NO:2555			SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
143	SEQ ID NO:2555			SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
144	SEQ ID NO:2555				SEQ ID NO:2558	
145	SEQ ID NO:2555				SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
146	SEQ ID NO:2555					SEQ ID NO:2559
147	SEQ ID NO:2555			SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
148	SEQ ID NO:2555	KVS		SEQ ID NO:2557		
149	SEQ ID NO:2555	KVS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
150	SEQ ID NO:2555	KVS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
151	SEQ ID NO:2555	KVS			SEQ ID NO:2558	
152	SEQ ID NO:2555	KVS			SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
153	SEQ ID NO:2555	KVS				SEQ ID NO:2559
154	SEQ ID NO:2555	KVS		SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
155	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		
156	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
157	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
158	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	
159	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
160	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
161	SEQ ID NO:2555	KVS	SEQ ID NO:2556			SEQ ID NO:2559
162		KVS		SEQ ID NO:2557		
163		KVS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
164		KVS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
165		KVS			SEQ ID NO:2558	
166		KVS			SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
167		KVS				SEQ ID NO:2559
168		KVS		SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
169		KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		
170		KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
171		KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
172		KVS	SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	
173		KVS	SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
174		KVS	SEQ ID NO:2556			SEQ ID NO:2559
175		KVS	SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
176			SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		
177			SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
178			SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
179			SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	
180			SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
181			SEQ ID NO:2556			SEQ ID NO:2559
182			SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
183	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		
184	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
185	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
186	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	
187	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
188	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556			SEQ ID NO:2559
189	SEQ ID NO:2555		SEQ ID NO:2556	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
190	SEQ ID NO:2562					
191	SEQ ID NO:2562	KVS				
192	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25			
193		KVS				
194		KVS	SEQ ID NO:25			
195			SEQ ID NO:25			
196	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25			
197				SEQ ID NO:2564		
198				SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
199				SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
200					SEQ ID NO:2565	
201					SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
202						SEQ ID NO:2566
203				SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
204	SEQ ID NO:2562			SEQ ID NO:2564		
205	SEQ ID NO:2562			SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
206	SEQ ID NO:2562			SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
207	SEQ ID NO:2562				SEQ ID NO:2565	

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
208	SEQ ID NO:2562				SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
209	SEQ ID NO:2562					SEQ ID NO:2566
210	SEQ ID NO:2562			SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
211	SEQ ID NO:2562	KVS		SEQ ID NO:2564		
212	SEQ ID NO:2562	KVS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
213	SEQ ID NO:2562	KVS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
214	SEQ ID NO:2562	KVS			SEQ ID NO:2565	
215	SEQ ID NO:2562	KVS			SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
216	SEQ ID NO:2562	KVS				SEQ ID NO:2566
217	SEQ ID NO:2562	KVS		SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
218	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		
219	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
220	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
221	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	
222	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
223	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
224	SEQ ID NO:2562	KVS	SEQ ID NO:25			SEQ ID NO:2566
225		KVS		SEQ ID NO:2564		
226		KVS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
227		KVS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
228		KVS			SEQ ID NO:2565	
229		KVS			SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
230		KVS				SEQ ID NO:2566
231		KVS		SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
232		KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
233		KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
234		KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
235		KVS	SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	
236		KVS	SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
237		KVS	SEQ ID NO:25			SEQ ID NO:2566
238		KVS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
239			SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		
240			SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
241			SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
242			SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	
243			SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
244			SEQ ID NO:25			SEQ ID NO:2566
245			SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
246	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		
247	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
248	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
249	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	
250	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
251	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25			SEQ ID NO:2566
252	SEQ ID NO:2562		SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
253	SEQ ID NO:2569					
254	SEQ ID NO:2569	KVS				
255	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570			
256		KVS				
257		KVS	SEQ ID NO:2570			

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
258			SEQ ID NO:2570			
259	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570			
260				SEQ ID NO:2571		
261				SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
262				SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
263					SEQ ID NO:2572	
264					SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
265						SEQ ID NO:2573
266				SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
267	SEQ ID NO:2569			SEQ ID NO:2571		
268	SEQ ID NO:2569			SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
269	SEQ ID NO:2569			SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
270	SEQ ID NO:2569				SEQ ID NO:2572	
271	SEQ ID NO:2569				SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
272	SEQ ID NO:2569					SEQ ID NO:2573
273	SEQ ID NO:2569			SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
274	SEQ ID NO:2569	KVS		SEQ ID NO:2571		
275	SEQ ID NO:2569	KVS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
276	SEQ ID NO:2569	KVS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
277	SEQ ID NO:2569	KVS			SEQ ID NO:2572	
278	SEQ ID NO:2569	KVS			SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
279	SEQ ID NO:2569	KVS				SEQ ID NO:2573
280	SEQ ID NO:2569	KVS		SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
281	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		
282	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
283	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
284	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	
285	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
286	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
287	SEQ ID NO:2569	KVS	SEQ ID NO:2570			SEQ ID NO:2573
288		KVS		SEQ ID NO:2571		
289		KVS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
290		KVS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
291		KVS			SEQ ID NO:2572	
292		KVS			SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
293		KVS				SEQ ID NO:2573
294		KVS		SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
295		KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		
296		KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
297		KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
298		KVS	SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	
299		KVS	SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
300		KVS	SEQ ID NO:2570			SEQ ID NO:2573
301		KVS	SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
302			SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		
303			SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
304			SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
305			SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	
306			SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
307			SEQ ID NO:2570			SEQ ID NO:2573

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
308			SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
309	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		
310	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
311	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
312	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	
313	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
314	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570			SEQ ID NO:2573
315	SEQ ID NO:2569		SEQ ID NO:2570	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
316	SEQ ID NO:2576					
317	SEQ ID NO:2576	WAS				
318	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577			
319		WAS				
320		WAS	SEQ ID NO:2577			
321			SEQ ID NO:2577			
322	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577			
323				SEQ ID NO:2578		
324				SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
325				SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
326					SEQ ID NO:2579	
327					SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
328						SEQ ID NO:2580
329				SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580
330	SEQ ID NO:2576			SEQ ID NO:2578		
331	SEQ ID NO:2576			SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
332	SEQ ID NO:2576			SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
333	SEQ ID NO:2576				SEQ ID NO:2579	
334	SEQ ID NO:2576				SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
335	SEQ ID NO:2576					SEQ ID NO:2580
336	SEQ ID NO:2576			SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580
337	SEQ ID NO:2576	WAS		SEQ ID NO:2578		
338	SEQ ID NO:2576	WAS		SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
339	SEQ ID NO:2576	WAS		SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
340	SEQ ID NO:2576	WAS			SEQ ID NO:2579	
341	SEQ ID NO:2576	WAS			SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
342	SEQ ID NO:2576	WAS				SEQ ID NO:2580
343	SEQ ID NO:2576	WAS		SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580
344	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		
345	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
346	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
347	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	
348	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
349	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580
350	SEQ ID NO:2576	WAS	SEQ ID NO:2577			SEQ ID NO:2580
351		WAS		SEQ ID NO:2578		
352		WAS		SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
353		WAS		SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
354		WAS			SEQ ID NO:2579	
355		WAS			SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
356		WAS				SEQ ID NO:2580
357		WAS		SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
358		WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		
359		WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
360		WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
361		WAS	SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	
362		WAS	SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
363		WAS	SEQ ID NO:2577			SEQ ID NO:2580
364		WAS	SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580
365			SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		
366			SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
367			SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
368			SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	
369			SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
370			SEQ ID NO:2577			SEQ ID NO:2580
371			SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580
372	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		
373	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	
374	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578	SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
375	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	
376	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577		SEQ ID NO:2579	SEQ ID NO:2580
377	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577			SEQ ID NO:2580
378	SEQ ID NO:2576		SEQ ID NO:2577	SEQ ID NO:2578		SEQ ID NO:2580

Таблица I3

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
1	SEQ ID NO:2582					
2	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS				
3	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			
4		(I/V)KS				
5		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			
6			SEQ ID NO:2583			
7	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583			
8	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2543		
9	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
10	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
11	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2544	
12	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
13	SEQ ID NO:2582					SEQ ID NO:2545
14	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
15	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2543		
16	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
17	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
18	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2544	
19	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
20	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS				SEQ ID NO:2545
21	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
22	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		
23	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
24	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
25	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	
26	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
27	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
28	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2545
29		(I/V)KS		SEQ ID NO:2543		
30		(I/V)KS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
31		(I/V)KS		SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
32		(I/V)KS			SEQ ID NO:2544	
33		(I/V)KS			SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
34		(I/V)KS				SEQ ID NO:2545
35		(I/V)KS		SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
36		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		
37		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
38		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
39		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	
40		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
41		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2545
42		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
43			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		
44			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
45			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
46			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	
47			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
48			SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2545

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
49			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
50	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		
51	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	
52	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543	SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
53	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	
54	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2544	SEQ ID NO:2545
55	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2545
56	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2543		SEQ ID NO:2545
57	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2550		
58	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
59	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
60	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2551	
61	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
62	SEQ ID NO:2582					SEQ ID NO:2552
63	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
64	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2550		
65	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
66	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
67	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2551	
68	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
69	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS				SEQ ID NO:2552
70	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
71	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		
72	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
73	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
74	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	
75	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
76	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2552
77	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
78		(I/V)KS		SEQ ID NO:2550		
79		(I/V)KS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
80		(I/V)KS		SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
81		(I/V)KS			SEQ ID NO:2551	
82		(I/V)KS			SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
83		(I/V)KS				SEQ ID NO:2552
84		(I/V)KS		SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
85		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		
86		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
87		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
88		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	
89		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
90		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2552
91		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
92			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		
93			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
94			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
95			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	
96			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
97			SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2552
98			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
99	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		
100	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	
101	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550	SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
102	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	
103	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2551	SEQ ID NO:2552
104	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2552
105	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2550		SEQ ID NO:2552
106	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2557		
107	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
108	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
109	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2558	
110	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
111	SEQ ID NO:2582					SEQ ID NO:2559
112	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
113	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2557		
114	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
115	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
116	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2558	
117	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
118	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS				SEQ ID NO:2559
119	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
120	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		
121	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
122	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
123	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
124	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
125	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
126	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2559
127		(I/V)KS		SEQ ID NO:2557		
128		(I/V)KS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
129		(I/V)KS		SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
130		(I/V)KS			SEQ ID NO:2558	
131		(I/V)KS			SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
132		(I/V)KS				SEQ ID NO:2559
133		(I/V)KS		SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
134		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		
135		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
136		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
137		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	
138		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
139		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2559
140		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
141			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		
142			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
143			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
144			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	
145			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
146			SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2559
147			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
148	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
149	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	
150	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557	SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
151	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	
152	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2558	SEQ ID NO:2559
153	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2559
154	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2557		SEQ ID NO:2559
155	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2564		
156	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
157	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
158	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2565	
159	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
160	SEQ ID NO:2582					SEQ ID NO:2566
161	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
162	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2564		
163	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
164	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
165	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2565	
166	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
167	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS				SEQ ID NO:2566
168	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
169	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		
170	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
171	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
172	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	
173	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
174	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
175	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2566
176		(I/V)KS		SEQ ID NO:2564		
177		(I/V)KS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
178		(I/V)KS		SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
179		(I/V)KS			SEQ ID NO:2565	
180		(I/V)KS			SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
181		(I/V)KS				SEQ ID NO:2566
182		(I/V)KS		SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
183		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		
184		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
185		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
186		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	
187		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
188		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2566
189		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
190			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		
191			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	
192			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
193			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	
194			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
195			SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2566
196			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
197	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		
198	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
199	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564	SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
200	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	
201	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2565	SEQ ID NO:2566
202	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2566
203	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2564		SEQ ID NO:2566
204	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2571		
205	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
206	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
207	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2572	
208	SEQ ID NO:2582				SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
209	SEQ ID NO:2582					SEQ ID NO:2573
210	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
211	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2571		
212	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
213	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
214	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2572	
215	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS			SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
216	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS				SEQ ID NO:2573
217	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS		SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
218	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		
219	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
220	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
221	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	
222	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
223	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
224	SEQ ID NO:2582	(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2573
225		(I/V)KS		SEQ ID NO:2571		
226		(I/V)KS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
227		(I/V)KS		SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
228		(I/V)KS			SEQ ID NO:2572	
229		(I/V)KS			SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
230		(I/V)KS				SEQ ID NO:2573
231		(I/V)KS		SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
232		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		
233		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
234		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
235		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	
236		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
237		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2573
238		(I/V)KS	SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
239			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		
240			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
241			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
242			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	
243			SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
244			SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2573
245			SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573
246	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		
247	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	
248	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571	SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	L2	L3	H1	H2	H3
249	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	
250	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583		SEQ ID NO:2572	SEQ ID NO:2573
251	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583			SEQ ID NO:2573
252	SEQ ID NO:2582		SEQ ID NO:2583	SEQ ID NO:2571		SEQ ID NO:2573

Таблица I4

Комментарии	Последовательность
Вариабельная область легкой цепи HJ23.4	DVVMTQTPLSLPVSLGDQAFISCRSSQNLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYIVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLISRVE AEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:2539)
Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.4	EVQLQQSGPDLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNIHVVKQS HGKTLIEWIGYINPNTGGTYYNQKFKGKATMTVKNSSSTAY MELRSLTSEDSAVYYCVATRWDGVNWAQGLVTVSA (SEQ ID NO:2540)
L1 HJ23.4	QNLVHSNGNTY (SEQ ID NO:2541)
L2 HJ23.4	IVS
L3 HJ23.4	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:2542)
H1 HJ23.4	GYTFTDYN (SEQ ID NO:2543)
H2 HJ23.4	INPNTGGT (SEQ ID NO:2544)
H3 HJ23.4	VATRWDGVN (SEQ ID NO:2545)
Вариабельная область легкой цепи HJ23.7	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:2546)
Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.7	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTSSGFNIKGYIHWVKQRT EQGLEWIGRIDPEDGETKNAPKFQGKATFGTDFSNAYLR LSSLTSEDGTVYYCVRTETRGAYWGPGLVTVSA (SEQ ID NO:2547)
L1 HJ23.7	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO:2548)
L2 HJ23.7	KVS
L3 HJ23.7	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:2549)
H1 HJ23.7	GFNIKGYI (SEQ ID NO:2550)
H2 HJ23.7	IDPEDGET (SEQ ID NO:2551)
H3 HJ23.7	VRTETRGAY (SEQ ID NO:2552)
Вариабельная область легкой цепи HJ23.8	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGDNTYLHWY LQKRGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYFCSQTTHVPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:2553)
Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.8	QVPLQQPGAELVKPGASVKLSCKASAYTFTRYWMHWVKQ RPGRGLEWIGRIDPNSGGTNYNEKFKSKATFTVDKPSSTSY MQLSSLTSEDSAVYFCVFTGTLFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:2554)
L1 HJ23.8	QSLVHSNGDNTY (SEQ ID NO:2555)
L2 HJ23.8	KVS
L3 HJ23.8	SQTTHVPLT (SEQ ID NO:2556)
H1 HJ23.8	AYTFTRYW (SEQ ID NO:2557)
H2 HJ23.8	IDPNSGGT (SEQ ID NO:2558)
H3 HJ23.8	VFTGTLFDY (SEQ ID NO:2559)
Вариабельная область легкой цепи HJ23.9	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYFCSQSTHVPPTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:2560)

Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.9	EVQLQHS GPVLVKPGASVKMSCKSSGYTFTDY YL NWVKQS HGK SPEWIGVINPNTGSTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYM DLNSLTSEDSAVYYCATHYYGSIYKQAWFAYWGQGLVT (SEQ ID NO:2561)
L1 HJ23.9	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO:2562)
L2 HJ23.9	KVS
L3 HJ23.9	SQSTHVPPT (SEQ ID NO:2563)
H1 HJ23.9	GYTFTDYY (SEQ ID NO:2564)
H2 HJ23.9	INPNTGST (SEQ ID NO:2565)
H3 HJ23.9	ATHYYGSIYKQAWFAY (SEQ ID NO:2566)
Вариабельная область легкой цепи HJ23.10	DVVM TQTPLSLPVSLGDQASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGIYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:2567)
Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.10	EVQLQHS GPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDY YMNWVKQ SHGK SPEWIGVINPNTGSTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MDLNSLTSEDSAVYYCATHYYGSIYKQAWFAYWGQGLV TV (SEQ ID NO:2568)
L1 HJ23.10	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO:2569)
L2 HJ23.10	KVS
L3 HJ23.10	SQSTHVPPT (SEQ ID NO:2570)
H1 HJ23.10	GYTFTDYY (SEQ ID NO:2571)
H2 HJ23.10	INPNTGST (SEQ ID NO:2572)
H3 HJ23.10	ATHYYGSIYKQAWFAY (SEQ ID NO:2573)
Вариабельная область легкой цепи HJ23.13	DIVMSQSPSSLA VSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNLKNYLAW FQQKPGQSPKLLIYWASIRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTINSV KAEDLAVYYCQQYYTFPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:2574)
Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.13	EVQLVETGGGLVQPKGSLKLS CAASGFSFNINAMHWVRQA PGTGLKWWARIRSGSNDFATYYADSVKDRFTISRDDSHSML YLQMN NLKTEDTAIYFCVREYVNYFVHWGQGLVTVSA (SEQ ID NO:2575)
L1 HJ23.13	QSLLYSSNLKNY (SEQ ID NO:2576)
L2 HJ23.13	WAS
L3 HJ23.13	QQYYTFPLT (SEQ ID NO:2577)
H1 HJ23.13	GFSFNINA (SEQ ID NO:2578)
H2 HJ23.13	IRSGSNDFAT (SEQ ID NO:2579)
H3 HJ23.13	VREYVNYFVH (SEQ ID NO:2580)
	DHRDAGDLWFPGES (SEQ ID NO:2581)
Консенсус L1	QX1LVHSNGX2TY, где X1 представляет собой S, T, N или Q, и X2 представляет собой D или N (SEQ ID NO:2582)
Консенсус L2	X1VS, где X1 представляет собой I или K
Консенсус L3	SQX1THVPX2T, где X1 представляет собой S, T, N или Q, и X2 представляет собой P или L (SEQ ID NO:2583)

[00274] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых выше, включая

таковые в **таблице 17В** (например, антитело 1-378) и **таблице 17С** (антитело 1-252), могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

Ж. Публикация РСТ-заявки на патент № WO2020/079580A1

[00275] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации РСТ-заявки на патент № WO2020/079580A1 («заявка '580»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00276] В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки '580. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее TREM2, предусматривает антитело, которое содержит переменный домен легкой цепи и переменный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '580.

[00277] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

а) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2623, или SEQ ID NO:2626, или SEQ ID NO:2627, или SEQ ID NO:2629; CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2624, или SEQ ID NO:2628, или SEQ ID NO:2630; CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2625 или SEQ ID NO:2631; CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2636, или SEQ ID NO:2639, или SEQ ID NO:2642; CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2637 или SEQ ID NO:2640; и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2638 или SEQ ID NO:2641;

б) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2586, или SEQ ID NO:2589, или SEQ ID NO:2590, или SEQ ID NO:2592; CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2587, или SEQ ID NO:2591, или SEQ ID NO:2593; CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2588 или SEQ ID NO:2594; CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2599, или SEQ ID NO:2602, или SEQ ID NO:2605; CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2600 или SEQ ID NO:2603; и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2601 или SEQ ID NO:2604;

с) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2586, или

SEQ ID NO:2589, или SEQ ID NO:2590, или SEQ ID NO:2592; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2587, или SEQ ID NO:2591, или SEQ ID NO:2593; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2588 или SEQ ID NO:2594; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2599, или SEQ ID NO:2602, или SEQ ID NO:2605; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2600 или SEQ ID NO:2603; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2660 или SEQ ID NO:2661; или

d) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2666, или SEQ ID NO:2669, или SEQ ID NO:2670, или SEQ ID NO:2672; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2667, или SEQ ID NO:2671, или SEQ ID NO:2673; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2668 или SEQ ID NO:2674; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2679, или SEQ ID NO:2682, или SEQ ID NO:2685; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2680 или SEQ ID NO:2683; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2681 или SEQ ID NO:2684.

[00278] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

a) полипептидную последовательность VH, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2595 или с SEQ ID NO:2632, и полипептидную последовательность VL, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2606 или с SEQ ID NO:2643; или

b) полипептидную последовательность VH, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2595 или с SEQ ID NO:2675, и полипептидную последовательность VL, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2662 или с SEQ ID NO:2686.

[00279] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2589; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2587; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2588; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2599; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2600; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2601; b) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2626; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2624; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2625; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2636; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую, например, состоящую из SEQ ID NO:2637; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2638; c) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2589; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2587; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую

содержащую SEQ ID NO:2603; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2601;

b) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2629; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2630; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2631; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2642; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2640; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2638;

c) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2592; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2593; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2594; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2605; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2603; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2660; или

d) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2672; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2673; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2674; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2685; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2683; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2681.

[00282] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2586; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2587; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2588; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2599; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2600; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2601;

b) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2623; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2624; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2625; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2636; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2637; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2638;

c) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2586; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2587; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2588; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2599; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2600; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2660; или

d) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2666; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2667; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2668; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2679; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2680; и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2681.

[00283] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

- a) VH, содержащую SEQ ID NO:2595, и VL, содержащую SEQ ID NO:2606; или
- b) VH, содержащую SEQ ID NO:2632, и VL, содержащую SEQ ID NO:2643; или
- c) VH, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2595, и VL, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2606; или
- d) VH, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2632, и VL, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2643; или
- e) VH, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2595, например, состоящую из нее, и VL, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2606, например, состоящую из нее; или
- f) VH, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2632, например, состоящую из нее, и VL, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2643, например, состоящую из нее; или g) VH, содержащую SEQ ID NO:2595, и VL, содержащую SEQ ID NO:2662; или
- h) VH, содержащую SEQ ID NO:2675, и VL, содержащую SEQ ID NO:2686; или
- i) VH, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2595, и VL, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2662; или
- j) VH, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2675, и VL, содержащую последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95% гомологией с SEQ ID NO:2686; или
- k) VH, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2595, например, состоящую из нее, и VL, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2662, например, состоящую из нее; или
- l) VH, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2675, например, состоящую из нее, и VL, содержащую последовательность, которая отличается на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот от SEQ ID NO:2686, например, состоящую из нее.

[00284] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

а) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2597, SEQ ID NO:2611, SEQ ID NO:2615, SEQ ID NO:2617, SEQ ID NO:2619 или SEQ ID NO:2621, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608; б) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2634, SEQ ID NO:2648, SEQ ID NO:2652, SEQ ID NO:2654, SEQ ID NO:2656 или SEQ ID NO:2658, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645; в) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2597, SEQ ID NO:2611, SEQ ID NO:2615, SEQ ID NO:2617, SEQ ID NO:2619 или SEQ ID NO:2621, и аминокислотную последовательность легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2608;

д) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2634, SEQ ID NO:2648, SEQ ID NO:2652, SEQ ID NO:2654, SEQ ID NO:2656 или SEQ ID NO:2658, и аминокислотную последовательность легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2645;

е) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2597, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2664;

ф) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2677, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2688;

г) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2597, и аминокислотную последовательность легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2664; или

г) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2677, и аминокислотную последовательность легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2688.

[00285] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

а) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2597, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608;

б) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2611, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608;

в) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2615, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608;

- d) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2617, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608;
- e) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2619, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608;
- f) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2621, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2608;
- g) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2634, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645;
- h) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2648, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645;
- i) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2652, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645;
- j) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2654, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645;
- k) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2656, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645;
- l) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2658, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2645;
- m) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2597, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2664; или
- n) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:2677, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2688.

[00286] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблице 1 публикации PCT-заявки на патент № WO2020/079580A1, воспроизведенной ниже в виде **таблицы J1**.

Таблица J1. Последовательности иллюстративных моноклональных антител, которые связывают TREM2 человека

Описание	Последовательность
MOR44698A	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSGNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)

HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACC GGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATA CCTTCACTGGTTACCATATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCGG GCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTATCAACCCGGTTTCTG GCAACACGGTTTACGCGCAGAAATTTACAGGGCCGGGTGACC ATGACCCGTGATAACCAGCATTAGCACCCGCGTATATGGA ACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTATCCCGTCTTACACTTACGCTTTCGATTACTGGGGCC AAGGCACCCTGGTACTGTTAGCTCA (SEQ ID NO: 2596)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2597)
ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACC GGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATA CCTTCACTGGTTACCATATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCGG GCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTATCAACCCGGTTTCTG GCAACACGGTTTACGCGCAGAAATTTACAGGGCCGGGTGACC ATGACCCGTGATAACCAGCATTAGCACCCGCGTATATGGA ACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTATCCCGTCTTACACTTACGCTTTCGATTACTGGGGCC AAGGCACCCTGGTACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGT CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATC TTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG AAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GGGTGGTCAGCGTCTTACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTG AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG

	GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 2598)
LCDR1 (комбинированная)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (комбинированная)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	YRHMPST (SEQ ID NO: 2604)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2606)
ДНК VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGG ACATTTCTAACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGC AAAGCGCCGAACTATTAATCTACCGTGCTTCTTCTCTGCAA AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAC CGATTTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTT TGCGACCTATTATTGCTTCCAGTACCGTCATATGCCGTCTCA GACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTTAAA (SEQ ID NO: 2607)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2608)
ДНК легкой цепи	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGG ACATTTCTAACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGC AAAGCGCCGAACTATTAATCTACCGTGCTTCTTCTCTGCAA AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAC CGATTTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTT TGCGACCTATTATTGCTTCCAGTACCGTCATATGCCGTCTCA GACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTTAAACGTACGG TGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGA

	CAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 2609)
MOR44698B	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSGNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)
HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDTAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATACA CTTCACTGGATACCACATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGGTCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCTACTACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTACCGTGTCTCTCG (SEQ ID NO: 2610)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDTAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSV MHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 2611)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATACA CTTCACTGGATACCACATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGGTCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGTACATGGAGC

	TCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCCTCCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTACCGTGTCTCGGCCTCCACTAAGGGCC CAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCG GCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCC CCGAGCCCCTGACAGTGTCTGGAACCTCTGGGGCTCTGACTT CCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCTCCAGCTCT CTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCTCCAGA ACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAG TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG AAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCAG TGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG (SEQ ID NO: 2612)
LCDR1 (комбинированная)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (комбинированная)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	YRHMPST (SEQ ID NO: 2604)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPKGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2606)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCGGGAGCGGGACTG ACTTACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTCG

	CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2613)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLAWYQQKPKGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2608)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCGGGAGCGGGACTG ACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2614)
MOR44698C	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)
HCDR2 (IMGT)	INPVSNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDTAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGTCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATACA CTTTCCTGGATACCACATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTTCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCATTAGCACCGCGTACATGGAGC

	TCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTCACCGTGTCTCG (SEQ ID NO: 2610)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2615)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATAACA CTTTCACTGGATAACCATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAAGTTCAGGGTCCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTCACCGTGTCTCGGCCTCCACTAAGGGCC CGTCAGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCG GAGGAAGTCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCC CGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAAGTCCAGGAGCGCTCACC AGCGGAGTGCATACCTTTCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCC CTGGGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCT GCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGTCCGGCACCTGAAC TGCTTGGTGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCGCCCAAGCCAA AAGACACCCTGATGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCG TGGTTCGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTT AATTGGTACGTGGACGGAGTGAAGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCGCGGGAAGAAGTACAACACTCCACCTACCGCGTGG TGTCCTGCTGACTGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTGCC CCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAG GGAGCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTCCCGCGAAGAAA TGACTAAGAACCAGGTGTGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGG TTCTACCCCTCTGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGG ACAGCCTGAGAACAATAAGACCACACCACCTGTCCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGACTCAAAGTTGACCGTGG ACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCTCTTGCTCC GTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGTC GCTCAGCCTCTCCCCCGGAAAG (SEQ ID NO: 2616)
LCDR1 (комбинированная)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)

(комбинированная)	
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	YRHMPST (SEQ ID NO: 2604)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2606)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACTG ACTTACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2613)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2608)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACTG ACTTACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTG GCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2614)
MOR44698D	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSGNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)

HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)
HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATAACA CTTTCACTGGATACCACATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTCCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGTTGAGATCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTCACCGTGTCTCTCG (SEQ ID NO: 2610)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSV LHEALHSHYTKLSLSPGK (SEQ ID NO: 2617)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATAACA CTTTCACTGGATACCACATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTCCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGTTGAGATCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTCACCGTGTCTCTCGGCTCCACTAAGGGCC CGTCAGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCG GAGGAAGTCCCGCACTGGGTTGCCTCGTCAAAGACTATTTCC CGGAACCCGTCCTGTCTCCTGGAAGTCAAGGAGCGCTCACC AGCGGAGTGCATACCTTTCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCC CTGGGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCT GCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGTCCGGCACCTGAAC TGCTTGGTGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCGCCCAAGCCAA

	AAGACACCCTGATGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCG TGGTCGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTT AATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCGCGGGAAGAACAAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGG TGTCCGTCCTGACTGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAGCC CCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAG GGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTCCCGCGAAGAAA TGACTAAGAACCAGGTGTGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGG TTCTACCCCTCTGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGG ACAGCCTGAGAACAACATAAGACCACACCACCTGTCCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCTCTTGCTCC GTGCTGCACGAAGCCCTGCACAGCCACTACACCCAAAAGTC GCTCAGCCTCTCCCCGGAAAG (SEQ ID NO: 2618)
LCDR1 (комбинированная)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (комбинированная)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	YRHMPST (SEQ ID NO: 2604)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDISNYLAWYQQKPKGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2606)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCGGGAGCGGGACTG ACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2613)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDISNYLAWYQQKPKGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2608)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA

	GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCGGGAGCGGGACTG ACTTACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCCGAAGATTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2614)
MOR44698E	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)
HCDR2 (IMGT)	INPVSNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATACA CTTTCAGTGGATACCACATGTCGTGGGTCAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTTCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATACCGCCGTGTACTIONACTGTG CGCGGATCCCGTCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTCACCGTGTCTCTCG (SEQ ID NO: 2610)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

	NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2619)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATAACA CTTTCACTGGATAACACATGTCGTGGGTGAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTGCG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTTCGCGTGAC CATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTACCGTGTCTCGGCCTCCACTAAGGGCC CGTCAGTGTTCCCTTGGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCG GAGGAAGTCCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCC CGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAAGTCAAGGAGCGCTCACC AGCGGAGTGCATACCTTTCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCC CTGGGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCT GCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGTCCGGCACCTGAAC TGCTTGGTGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCGCCCAAGCCAA AAGACACCCTGATGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCG TGGTCGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTT AATTGGTACGTGGACGGAGTGAAGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCGCGGGAAGAACAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGG TGTCGTCCTGACTGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTGCC CCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAG GGAGCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTCCCGCGAAGAAA TGACTAAGAACCAGGTGTGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGG TTCTACCCCTCTGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGG ACAGCCTGAGAACAACATAAGACCACACCACCTGTCCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGG ACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCTCTTGCTCC GTGCTGCACGAAGCCCTGCACAGCCACTACACCCAAAAGTC GCTCAGCCTCTCCCCCGGAAAG (SEQ ID NO: 2620)
LCDR1 (комбинированная)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (комбинированная)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	YRHMPST (SEQ ID NO: 2604)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP

	KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2606)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACTG ACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2613)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2608)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACTG ACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2614)
MOR44698F	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)
HCDR2 (IMGT)	INPVSNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL

	SRLRSEDТАVYYCARIPTYAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATAACA CTTTCACTGGATAACCATGTCGTGGGTСAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTСG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTСGCGTGAС CATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGTTGAGATCCGAGGATAACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTСACCGTGTСCTCG (SEQ ID NO: 2610)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDТАVYYCARIPTYAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGFSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2621)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATAACA CTTTCACTGGATAACCATGTCGTGGGTСAGACAGGCTCCTG GCCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTСG GGTAATACCGTGTACGCCAGAAGTTCAGGGTСGCGTGAС CATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGTACATGGAGC TCAGCCGTTGAGATCCGAGGATAACCGCCGTGTACTACTGTG CGCGGATCCCGTCCTACACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCC AGGGGACTCTTGTСACCGTGTСCTCGGCCTCCACTAAGGGCC CGTCAGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCG GAGGAAGTCCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCC CGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAAGTСAGGAGCGCTCACC AGCGGAGTGCATACCTTTCTCGGGTGTСAGTCCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTСGTGACCGTCCCTCGTСGTCC CTGGGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCT GCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCTGTCCGGCACCTGAAC TGCTTGGTGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCGCCCAAGCCAA AAGACACCCTGTATATCACTCGGAACCGGAAGTCACTTGC GTGGTСGTGGACGTGTCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTT TAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCGCGGGAAGAACAGTACAAGTCCACCTACCGCGTG GTGTCCGTCTGACTGTGCTCCACCAGGACTGGGTGAACGGA AAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAGC CCCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTA GGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTCCCГCGAAGAA ATGACTAAGAACCAGGTGTСGTGACCTGTCTCGTGAAAGG GTTCTACCCCTCTGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACG GACAGCCTGAGAACAAGTATAAGACCACACCACCTGTCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTCCTGTACTCAAAGTTGACCGTG

	GACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCTCTTGCTC CGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGT CGCTCAGCCTCTCCCCGGAAAG (SEQ ID NO: 2622)
LCDR1 (комбинированная)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (комбинированная)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	YRHMPST (SEQ ID NO: 2604)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPST (SEQ ID NO: 2601)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2606)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACTG ACTTACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2613)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCF QYRHMPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2608)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGA TATTTCCAACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAA GGCCCCGAAGCTGCTGATCTACCGGGCGTCTCCTTGCAATC GGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACTG ACTTACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTCG CTACCTACTACTGCTTCCAGTACCGGCACATGCCCTCACAAA CCTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTG GCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTACCGGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCT GACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC

	AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2614)
MOR44746A	
HCDR1 (комбинированная)	GDSVSSSSAAWN (SEQ ID NO: 2623)
HCDR2 (комбинированная)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (комбинированная)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Kabat)	SSSAAWN (SEQ ID NO: 2626)
HCDR2 (Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (Kabat)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Chothia)	GDSVSSSSA (SEQ ID NO: 2627)
HCDR2 (Chothia)	GYRSKWY (SEQ ID NO: 2628)
HCDR3 (Chothia)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA (SEQ ID NO: 2629)
HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN (SEQ ID NO: 2630)
HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2631)
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2632)
ДНК VH	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGGTCAAACC GAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCGGATTTCCGGAGATA GCGTGAGCTCTTCTTCTGCTGCTTGGAACTGGATTCGTCAGA GCCCGAGCCGTGGCCTCGAGTGGCTGGGCCATATCGGTTAC CGTAGCAAATGGTACAACGAATATGCCGTGAGCGTGAAAAG CCGCATTACCATTAACCCGGATACTTCGAAAAACCAGTTTAG CCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTGGTATGTACGGTTCTGTTCCCTACAAAG AAGGTTACTACTTCGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGA CTGTTAGCTCA (SEQ ID NO: 2633)
Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2634)
ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGGTCAAACC GAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCGGATTTCCGGAGATA GCGTGAGCTCTTCTTCTGCTGCTTGGAACTGGATTCGTCAGA GCCCGAGCCGTGGCCTCGAGTGGCTGGGCCATATCGGTTAC CGTAGCAAATGGTACAACGAATATGCCGTGAGCGTGAAAAG CCGCATTACCATTAACCCGGATACTTCGAAAAACCAGTTTAG CCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTGGTATGTACGGTTCTGTTCCCTACAAAG AAGGTTACTACTTCGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGA

	CTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCC TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAATC ACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGA CCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTTCAGCGTCT CACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAG (SEQ ID NO: 2635)
LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (комбинированная)	AASNLS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (комбинированная)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Kabat)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (Kabat)	AASNLS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (Kabat)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Chothia)	SQGISSD (SEQ ID NO: 2639)
LCDR2 (Chothia)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (Chothia)	YTDDESMT (SEQ ID NO: 2641)
LCDR1 (IMGT)	QGISSD (SEQ ID NO: 2642)
LCDR2 (IMGT)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (IMGT)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSDLNHWYQQKPKAP KLLIYAASNLSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDDESMTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2643)
ДНК VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGG GTATTTCTTCTGACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCA AAGCGCCGAAACTATTAATCTACGCTGCTTCTAACCTGCAAA GCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCC GATTTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTT GCGACCTATTATTGCCAGCAGTACACTGACGAATCTATGACC TTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAG (SEQ ID NO: 2643)

	2644)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWIYQQKPKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQ QYTDSEMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSL SSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2645)
ДНК легкой цепи	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGG GTATTTCTTCTGACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCA AAGCGCCGAACTATTAATCTACGCTGCTTCTAACCTGCAAA GCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACC GATTCACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTT GCGACCTATTATTGCCAGCAGTACACTGACGAATCTATGACC TTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAACGTACGGTGGC CGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAAC TCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCACCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 2646)
MOR44746B	
HCDR1 (комбинированная)	GDSVSSSSAAWN (SEQ ID NO: 2623)
HCDR2 (комбинированная)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (комбинированная)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Kabat)	SSSAAWN (SEQ ID NO: 2626)
HCDR2 (Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (Kabat)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Chothia)	GDSVSSSSA (SEQ ID NO: 2627)
HCDR2 (Chothia)	GYRSKWY (SEQ ID NO: 2628)
HCDR3 (Chothia)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA (SEQ ID NO: 2629)
HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN (SEQ ID NO: 2630)
HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2631)
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIHWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2632)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCGAGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATAACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG

	AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACCGTGTCCCTCG (SEQ ID NO: 2647)
Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPSRGLEWLGHIGHYRSK WYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2648)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTCGGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTCCCTTCCCAGGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACCGTGTCCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCC TGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACA GTGTCTGGAAGTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG CAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCTGCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGG CCTTCCGTGTTCTGTTCCTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACA AGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAA AAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCC AGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAG AACAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAATAACAAGACCACCCCCCAAGTGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCA GGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGCTGCAGCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCT GAGCCCCGGCAAG (SEQ ID NO: 2649)
LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (комбинированная)	AASNLS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)

(комбинированная)	
LCDR1 (Kabat)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (Kabat)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (Kabat)	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Chothia)	SQGISSD (SEQ ID NO: 2639)
LCDR2 (Chothia)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (Chothia)	YTDESM (SEQ ID NO: 2641)
LCDR1 (IMGT)	QGISSD (SEQ ID NO: 2642)
LCDR2 (IMGT)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDESMTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2643)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCAGGATTTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2650)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDESMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2645)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCAGGATTTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2651)
MOR44746C	
HCDR1 (комбинированная)	GDSVSSSSAAWN (SEQ ID NO: 2623)
HCDR2 (комбинированная)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (комбинированная)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)

HCDR1 (Kabat)	SSSAAWN (SEQ ID NO: 2626)
HCDR2 (Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (Kabat)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Chothia)	GDSVSSSSA (SEQ ID NO: 2627)
HCDR2 (Chothia)	GYRSKWY (SEQ ID NO: 2628)
HCDR3 (Chothia)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA (SEQ ID NO: 2629)
HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN (SEQ ID NO: 2630)
HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2631)
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLTIVTSS (SEQ ID NO: 2632)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCAGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATAACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCG (SEQ ID NO: 2647)
Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLTIVTSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2652)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCAGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATAACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCGGCCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTCCCCC TTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGAGGAACTGCCGCA CTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCCCGGAACCCGTC GTCTCCTGGAAGTCAAGGAGCGCTACCAGCGGAGTGCATAC CTTTCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCTCGTCGTCCTGGGAACCCAAAC CTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCCAAGCAACACTAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCTGCGATAAGACCCAC

	ACCTGTCCTCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCT TCCGTGTTCCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACACCCTGATG ATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCCTGGTTCGTGGCCGTG TCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTAATTGGTACGTGGA CGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAA GAACAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCCTGACT GTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTGCCCTATCGAAAAGA CTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAGGGAGCCCCAGGTG TACACGTTGCCTCCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCA GGTGTGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTGA CATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAGAACA ACTATAAGACCACACCACCTGTCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCCTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGC AACAGGGCAACGTGTTCTTGTCTCCGTGATGCACGAAGCCC TGCACAACCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCG GAAAG (SEQ ID NO: 2653)
LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (комбинированная)	AASNLS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (комбинированная)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Kabat)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (Kabat)	AASNLS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (Kabat)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Chothia)	SQGISSD (SEQ ID NO: 2639)
LCDR2 (Chothia)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (Chothia)	YTDDESMT (SEQ ID NO: 2641)
LCDR1 (IMGT)	QGISSD (SEQ ID NO: 2642)
LCDR2 (IMGT)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (IMGT)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSDLNHWYQQKPKGKAP KLLIYAASNLSGVPSSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYTDDESMTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2643)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCAACATCACTTGCCGGGCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCAACTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2650)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSDLNHWYQQKPKGKAP KLLIYAASNLSGVPSSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYTDDESMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2645)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCGTCCCTGTCCGCATCC

	GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2651)
MOR44746D	
HCDR1 (комбинированная)	GDSVSSSSAAWN (SEQ ID NO: 2623)
HCDR2 (комбинированная)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (комбинированная)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Kabat)	SSSAAWN (SEQ ID NO: 2626)
HCDR2 (Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (Kabat)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Chothia)	GDSVSSSSA (SEQ ID NO: 2627)
HCDR2 (Chothia)	GYRSKWY (SEQ ID NO: 2628)
HCDR3 (Chothia)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA (SEQ ID NO: 2629)
HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN (SEQ ID NO: 2630)
HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2631)
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2632)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTGTCGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCAGGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATAACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCG (SEQ ID NO: 2647)
Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

	MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2654)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCGAGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTTCCTCC TTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGAGGAACTGCCGCA CTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCCCGGAACCCGTCACT GTCTCCTGGAAGTCAAGGAGCGCTACCAGCGGAGTGCATAC CTTTCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCTCGTTCCTGGGAACCCAAAC CTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCCAAGCAACACTAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCTGCGATAAGACCCAC ACCTGTCTCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCT TCCGTGTTCTGTTCCCGCCAAGCCAAAAGACACCCTGATG ATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCCTGGTTCGTGGACGTG TCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTTAATTGGTACGTGGA CGGAGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAA GAACAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCTGACT GTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAGCCCTATCGAAAAGA CTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAGGGAGCCCCAGGTG TACACGTTGCCTCCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCA GGTGTCTGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTGA CATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAGAACA ACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTGTAICTCAAAGTTGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGC AACAGGGCAACGTGTTCTCTTGCTCCGTGCTGCACGAAGCCC TGCACAGCCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCG GAAAG (SEQ ID NO: 2655)
LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (комбинированная)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (комбинированная)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Kabat)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (Kabat)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (Kabat)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Chothia)	SQGISSD (SEQ ID NO: 2639)
LCDR2 (Chothia)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (Chothia)	YTDDESMT (SEQ ID NO: 2641)

LCDR1 (IMGT)	QGISSD (SEQ ID NO: 2642)
LCDR2 (IMGT)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDESMTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2643)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2650)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDESMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2645)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2651)
MOR44746E	
HCDR1 (комбинированная)	GDSVSSSSAAWN (SEQ ID NO: 2623)
HCDR2 (комбинированная)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (комбинированная)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Kabat)	SSSAAWN (SEQ ID NO: 2626)
HCDR2 (Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (Kabat)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Chothia)	GDSVSSSSA (SEQ ID NO: 2627)
HCDR2 (Chothia)	GYRSKWY (SEQ ID NO: 2628)
HCDR3 (Chothia)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA (SEQ ID NO: 2629)

HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN (SEQ ID NO: 2630)
HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYFYFDI (SEQ ID NO: 2631)
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFYFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2632)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCAGGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCG (SEQ ID NO: 2647)
Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFYFDIWGQGLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2656)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCAGGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTCCCCC TTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGAGGAACTGCCGCA CTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCCCGGAACCCGTCACT GTCTCCTGGAAGTCAAGGAGCGCTACCAGCGGAGTGCATAC CTTTCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCTGGGAACCCAAAC CTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCCAAGCAACACTAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCTGCGATAAGACCCAC ACCTGTCCCTCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCT TCCGTGTTCCCTGTTCCCGCCAAAGCAAAGACACCCTGATG ATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCCTGGTGGCCGTG TCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTAATTGGTACGTGGA CGGAGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAA GAACAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCCTGACT GTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTGCCCTATCGAAAAGA

	CTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAGGGAGCCCCAGGTG TACACGTTGCCTCCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCA GGTGTGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTCTACCCCTCTGA CATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAGAACA ACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGC AACAGGGCAACGTGTTCTTGTCTCCGTGCTGCACGAAGCCC TGCACAGCCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCG GAAAG (SEQ ID NO: 2657)
LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (комбинированная)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (комбинированная)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Kabat)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (Kabat)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (Kabat)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Chothia)	SQGISSD (SEQ ID NO: 2639)
LCDR2 (Chothia)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (Chothia)	YTDESM (SEQ ID NO: 2641)
LCDR1 (IMGT)	QGISSD (SEQ ID NO: 2642)
LCDR2 (IMGT)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (IMGT)	QYTDDESMT (SEQ ID NO: 2638)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLSGVPSSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDDESMTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2643)
ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCAGGATTTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2650)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLSGVPSSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDDESMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2645)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCAGGATTTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC

	TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2651)
MOR44746F	
HCDR1 (комбинированная)	GDSVSSSSAAWN (SEQ ID NO: 2623)
HCDR2 (комбинированная)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (комбинированная)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Kabat)	SSSAAWN (SEQ ID NO: 2626)
HCDR2 (Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS (SEQ ID NO: 2624)
HCDR3 (Kabat)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (Chothia)	GDSVSSSSA (SEQ ID NO: 2627)
HCDR2 (Chothia)	GYRSKWY (SEQ ID NO: 2628)
HCDR3 (Chothia)	GMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2625)
HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA (SEQ ID NO: 2629)
HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN (SEQ ID NO: 2630)
HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYFDI (SEQ ID NO: 2631)
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2632)
ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC CCCTTCCCAGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATAACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATAACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCTCG (SEQ ID NO: 2647)
Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSSAAWNWIRQSPS RGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGMYGSVPYKEGYFDIWGQGLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2658)
ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGGTCAAGCC TTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCCATTAGCGGAGATTC GGTGTCTGTCGTCGTCAGCCGCCTGGAAGTGGATTAGACAGTC

	<p>CCCTTCCCAGGGCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACC GCAGCAAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGTCA CGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAACCAGTTCAG CCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCGGAGGATACCGCCGTGTA CTACTGTGCGCGGGGCATGTACGGATCCGTGCCGTACAAGG AGGGATACTACTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTC CCGTGTCCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTTCCTCC TTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGAGGAACTGCCGCA CTGGGTTGCCTCGTGAAAGACTATTTCCCGGAACCCGTCACT GTCTCCTGGAACTCAGGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATAC CTTTCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTGGGAACCCAAAC CTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCCAAGCAACACTAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCTGCGATAAGACCCAC ACCTGTCCCTCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCT TCCGTGTTCTGTTCCTCCCGCCAAAGCCAAAAGACACCCTGTAT ATCACTCGCGAACCAGGAAAGTCACTTGCCTGGTCCGTGGACGT GTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGTTTAATTGGTACGTGG ACGGAGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGA AGAACAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCCTGAC TGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAGCCCCTATCGAAAAG ACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAACCTAGGGAGCCCCAGGT GTACACGTTGCCTCCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACC AGGTGTCGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTG ACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAGAAC AACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGACAAGTCGCGGTGG CAACAGGGCAACGTGTTCTCTTGCTCCGTGATGCACGAAGCC CTGCACAACCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCC GGAAAG (SEQ ID NO: 2659)</p>
LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (комбинированная)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (комбинированная)	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Kabat)	RASQGISSDLN (SEQ ID NO: 2636)
LCDR2 (Kabat)	AASNLQS (SEQ ID NO: 2637)
LCDR3 (Kabat)	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)
LCDR1 (Chothia)	SQGISSD (SEQ ID NO: 2639)
LCDR2 (Chothia)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (Chothia)	YTDESM (SEQ ID NO: 2641)
LCDR1 (IMGT)	QGISSD (SEQ ID NO: 2642)
LCDR2 (IMGT)	AAS (SEQ ID NO: 2640)
LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT (SEQ ID NO: 2638)
VL	<p>DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QYTDESMTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2643)</p>
ДНК VL	<p>GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG</p>

	AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCCGAAGATTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG (SEQ ID NO: 2650)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNHWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYTDESMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2645)
ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTCCGCATCC GTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCTCACAGGG AATTCCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAA AGGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCGTCCAACCTTGCAAT CGGGAGTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGACT GACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCCCGAAGATTTC GCTACCTACTACTGCCAACAGTACACAGATGAATCCATGAC CTTCGGACAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO: 2651)
MOR042596	
HCDR1 (комбинированная)	GYTFTGYHMS (SEQ ID NO: 2586)
HCDR2 (комбинированная)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (комбинированная)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Kabat)	GYHMS (SEQ ID NO: 2589)
HCDR2 (Kabat)	VINPVSNTVYAQKFQG (SEQ ID NO: 2587)
HCDR3 (Kabat)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (Chothia)	GYTFTGY (SEQ ID NO: 2590)
HCDR2 (Chothia)	NPVSGN (SEQ ID NO: 2591)
HCDR3 (Chothia)	IPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2588)
HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 2592)
HCDR2 (IMGT)	INPVSNT (SEQ ID NO: 2593)
HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY (SEQ ID NO: 2594)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDTAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2595)
ДНК VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACC GGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATA

	CCTTCACTGGTTACCATATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG GCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTATCAACCCGGTTTCTG GCAACACGGTTTACGCGCAGAAATTTACAGGGCCGGGTGACC ATGACCCGTGATAACCAGCATTAGCACCCGCGTATATGGA ACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTATCCCGTCTTACACTTACGCTTTTCGATTACTGGGGCC AAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA (SEQ ID NO: 2596)
Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYHMSWVRQAP GQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDVAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSYRQVVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2597)
ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACC GGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATA CCTTCACTGGTTACCATATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG GCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGTTATCAACCCGGTTTCTG GCAACACGGTTTACGCGCAGAAATTTACAGGGCCGGGTGACC ATGACCCGTGATAACCAGCATTAGCACCCGCGTATATGGA ACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTATCCCGTCTTACACTTACGCTTTTCGATTACTGGGGCC AAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGT CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG AAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTG AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGTCTCTTCTCCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID NO: 2598)
LCDR1	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)

(комбинированная)	
LCDR2 (комбинированная)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (комбинированная)	QQHGHSPPTT (SEQ ID NO: 2660)
LCDR1 (Kabat)	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 2599)
LCDR2 (Kabat)	RASSLQS (SEQ ID NO: 2600)
LCDR3 (Kabat)	QQHGHSPPTT (SEQ ID NO: 2660)
LCDR1 (Chothia)	SQDISNY (SEQ ID NO: 2602)
LCDR2 (Chothia)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (Chothia)	HGHSPT (SEQ ID NO: 2661)
LCDR1 (IMGT)	QDISNY (SEQ ID NO: 2605)
LCDR2 (IMGT)	RAS (SEQ ID NO: 2603)
LCDR3 (IMGT)	QQHGHSPPTT (SEQ ID NO: 2660)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QHGHSPPTTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2662)
ДНК VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGG ACATTTCTAACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGC AAAGCGCCGAAACTATTAATCTACCGTGCTTCTTCTCTGCAA AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAC CGATTTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTT TGCGACCTATTATTGCCAGCAGCATGGTCATTCTCCGACTAC CTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAATAA (SEQ ID NO: 2663)
Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QHGHSPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2664)
ДНК легкой цепи	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGG ACATTTCTAACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGC AAAGCGCCGAAACTATTAATCTACCGTGCTTCTTCTCTGCAA AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAC CGATTTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTT TGCGACCTATTATTGCCAGCAGCATGGTCATTCTCCGACTAC CTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAATAACGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 2665)
MOR041877	
HCDR1 (комбинированная)	GFSLSTSGVGVV (SEQ ID NO: 2666)

HCDR2 (комбинированная)	LIFSDHDKIYSTSLKT (SEQ ID NO: 2667)
HCDR3 (комбинированная)	TLIDRSVYFDY (SEQ ID NO: 2668)
HCDR1 (Kabat)	TSGVGVV (SEQ ID NO: 2669)
HCDR2 (Kabat)	LIFSDHDKIYSTSLKT (SEQ ID NO: 2667)
HCDR3 (Kabat)	TLIDRSVYFDY (SEQ ID NO: 2668)
HCDR1 (Chothia)	GFSLSTSGV (SEQ ID NO: 2670)
HCDR2 (Chothia)	FSDHD (SEQ ID NO: 2671)
HCDR3 (Chothia)	TLIDRSVYFDY (SEQ ID NO: 2668)
HCDR1 (IMGT)	GFSLSTSGVG (SEQ ID NO: 2672)
HCDR2 (IMGT)	IFSDHDK (SEQ ID NO: 2673)
HCDR3 (IMGT)	ARTLIDRSVYFDY (SEQ ID NO: 2674)
VH	QVQLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVGVSWIRQPPG KALEWLALIFSDHDKIYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNM DPVDTATYYCARTLIDRSVYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 2675)
ДНК VH	CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGTCCGGCGCTGGTGAAACC GACCCAGACCCTGACCCTGACGTGCACCTTTCCGGATTGAG CCTGTCTACTTCCGGTGTGGTGTGAGCTGGATTCGCCAGCC GCCGGGCAAAGCGCTCGAGTGGCTGGCGCTGATCTTCTCTG ACCATGACAAGATCTATAGCACCAGCCTGAAAACCCGTCTG ACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAACCAGGTGGTGCTGAC CATGACCAACATGGACCCGGTGGATAACCGCGACCTATTATT GCGCGCGTACTCTGATCGACCGTTCTGTTTACTTCGATTACT GGGGCAAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA (SEQ ID NO: 2676)
Тяжелая цепь	QVQLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVGVSWIRQPPG KALEWLALIFSDHDKIYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNM DPVDTATYYCARTLIDRSVYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2677)
ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGTCCGGCGCTGGTGAAACC GACCCAGACCCTGACCCTGACGTGCACCTTTCCGGATTGAG CCTGTCTACTTCCGGTGTGGTGTGAGCTGGATTCGCCAGCC GCCGGGCAAAGCGCTCGAGTGGCTGGCGCTGATCTTCTCTG ACCATGACAAGATCTATAGCACCAGCCTGAAAACCCGTCTG ACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAACCAGGTGGTGCTGAC CATGACCAACATGGACCCGGTGGATAACCGCGACCTATTATT GCGCGCGTACTCTGATCGACCGTTCTGTTTACTTCGATTACT GGGGCAAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACC AAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCGGCTGTCTACAGT

	CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAG CACCTGAAGCAGCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC GTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAG CCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGC CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA AAA (SEQ ID NO: 2678)
LCDR1 (комбинированная)	SGSSSNIGHHYVS (SEQ ID NO: 2679)
LCDR2 (комбинированная)	DNTNRPS (SEQ ID NO: 2680)
LCDR3 (комбинированная)	ATWDGLMNSIV (SEQ ID NO: 2681)
LCDR1 (Kabat)	SGSSSNIGHHYVS (SEQ ID NO: 2679)
LCDR2 (Kabat)	DNTNRPS (SEQ ID NO: 2680)
LCDR3 (Kabat)	ATWDGLMNSIV (SEQ ID NO: 2681)
LCDR1 (Chothia)	SSSNIGHHY (SEQ ID NO:2682)
LCDR2 (Chothia)	DNT (SEQ ID NO:2683)
LCDR3 (Chothia)	WDGLMNSI (SEQ ID NO:2684)
LCDR1 (IMGT)	SSNIGHHY (SEQ ID NO:2685)
LCDR2 (IMGT)	DNT (SEQ ID NO:2683)
LCDR3 (IMGT)	ATWDGLMNSIV (SEQ ID NO: 2681)
VL	DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCSGSSSNIGHHYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYY CATWDGLMNSIVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:2686)
ДНК VL	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCACC GGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGCAGCA ACATTGGTCATCATTACGTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGG GCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACGACAACACTAACCGC CCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGCGG CACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGCCTGCAAGCAGAAG ACGAAGCGGATTATTACTGCGCTACTTGGGACGGTCTGATG AACTCTATCGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA (SEQ ID NO:2687)
Легкая цепь	DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCSGSSSNIGHHYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYY CATWDGLMNSIVFGGGTKLTVLGPKAAPSVTLFPPSSEELQA

	NKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPECS (SEQ ID NO:2688)
ДНК легкой цепи	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCGGAGCGTGAGCGGTGCACC GGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGCAGCA ACATTGGTCATCATTACGTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGG GCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACGACAACACTAACCCG CCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGCGG CACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGCCTGCAAGCAGAAG ACGAAGCGGATTATTACTGCGCTACTTGGGACGGTCTGATG AACTCTATCGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTG TCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTG GAAGGCAGATAGCAGCCCCGTC AAGGCGGGAGTGGAGACC ACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAG CAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGG AAGTCCCACA GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG GAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (SEQ ID NO:2689)

[00287] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых выше, включая таковые в **таблице J1** выше, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

К. Публикация заявки на патент KR № KR20200048069A

[00288] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации заявки на патент KR № KR20200048069A, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00289] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDR L1, CDR L2 и CDR L3 в переменной области легкой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с номером доступа KCTC 13471BP или клетками гибридомы с номером доступа KTC 13470BP.

[00290] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDR H1, CDR H2 и CDR H3 в переменной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с номером доступа KCTC 13471BP или клетками гибридомы с номером доступа KTC 13470BP.

[00291] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDR

L1, CDR L2 и CDR L3 в вариабельной области легкой цепи и CDR H1, CDR H2 и CDR H3 в вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с номером доступа КСТС 13471BP или клетками гибридомы с номером доступа КТС 13470BP.

[00292] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с номером доступа КСТС 13471BP или клетками гибридомы с номером доступа КТС 13470BP.

[00293] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой антитело, продуцируемое клетками гибридомы с номером доступа КСТС 13471BP или клетками гибридомы с номером доступа КТС 13470BP.

[00294] В некоторых вариантах осуществления вариабельные области легкой цепи и вариабельные области тяжелой цепи, описанные выше для антитела, продуцируемого клетками гибридомы с номером доступа КСТС 13471BP или клетками гибридомы с номером доступа КТС 13470BP, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепи полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

L. Публикация PCT-заявки на патент № WO2020/172450A1

[00295] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT-заявки на патент № WO2020/172450A1 («заявка '450»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00296] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

(a) последовательность CDR-H1, содержащую последовательность GFSIEDFYIH (SEQ ID NO:2717);

(b) последовательность CDR-H2, содержащую последовательность W-I-D-P-E-β₆-G-β₈-S-K-Y-A-P-K-F-Q-G (SEQ ID NO:2735), где β₆ представляет собой N или Q, и β₈ представляет собой D или E;

(c) последовательность CDR-H3, содержащую последовательность HADHGNYGSTMDY (SEQ ID NO:2719);

(d) последовательность CDR-L1, содержащую последовательность HASQHINWLS (SEQ ID NO:2720);

(e) последовательность CDR-L2, содержащую последовательность KASNLHT (SEQ

ID NO:2721); и

(f) последовательность CDR-L3, содержащую последовательность QQQQTYPRТ (SEQ

ID NO: 2722).

[00297] В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H2 выбрана из SEQ ID NO:2718, 2727, 2729 и 2731.

[00298] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2718, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2727, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2729, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2731, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722.

[00299] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_H, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO:2715, 2723, 2725, 2726, 2728, 2730, 2732, 2733 и 2734. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2715. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2715. В некоторых вариантах

осуществления последовательность V_H содержит SEQ ID NO:2715. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2730. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2730. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H содержит SEQ ID NO:2730. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2733. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2733. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H содержит SEQ ID NO:2733.

[00300] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_L , которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2716 или SEQ ID NO:2724. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2716. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2716. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L содержит SEQ ID NO:2716. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L содержит SEQ ID NO:2724.

[00301] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат

последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO:2715, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2716; или

последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO:2723, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO:2725, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO:2726, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO:2728, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO:2730, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2732, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2733, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2734, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2724.

[00302] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, содержат

последовательность CDR-H1, содержащую последовательность G-F-T-F-T- α_6 -F-Y-M-S (SEQ ID NO:2736), где α_6 представляет собой D или N;

последовательность CDR-H2, содержащую последовательность V-I-R-N- β_5 - β_6 -N- β_8 -Y-T- β_{11} - β_{12} -Y-N-P-S-V-K-G (SEQ ID NO:2737), где β_5 представляет собой K или R; β_6 представляет собой A или P; β_8 представляет собой G или A; β_{11} представляет собой A или T; и β_{12} представляет собой G или D;

последовательность CDR-H3, содержащую последовательность γ_1 -R-L- γ_4 -Y-G-F-D-Y (SEQ ID NO:2738), где γ_1 представляет собой A или T; и γ_4 представляет собой T или S;

последовательность CDR-L1, содержащую последовательность Q-S-S-K-S-L-L-H-S- δ_{10} -G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO:2739), где δ_{10} представляет собой N или T;

последовательность CDR-L2, содержащую последовательность WMSTRAS (SEQ ID NO: 2696); и

последовательность CDR-L3, содержащую последовательность Q-Q-F-L-E- ϕ_6 -P-F-T (SEQ ID NO:2740), где ϕ_6 представляет собой Y или F.

[00303] В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H1 выбрана из любой из SEQ ID NO:2692 и 2700. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H2 выбрана из любой из SEQ ID NO:2693, 2701 и 2713. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H3 выбрана из любой из SEQ ID NO:2694, 2702 и 2705. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-L1 выбрана из любой из SEQ ID NO:2695 и 2711. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-L3 выбрана из любой из SEQ ID NO:2697 и 2706.

[00304] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2693, CDR-

VL, содержащую SEQ ID NO:2710; или

(e) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:79, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2710; или

(f) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2712, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2708; или

(g) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2714, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2708; или

(h) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2712, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2710; или

(i) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2714, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2710; или

(j) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2690, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2691; или

(k) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2698, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2699; или

(l) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO:2712, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO:2741.

[00308] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, содержат

последовательность CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO:2692, 2700 и 2717;

последовательность CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из

SEQ ID NO:2693, 2701, 2713, 2718, 2727, 2729 и 2731;

последовательность CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO:2694, 2702, 2705 и 2719;

последовательность CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO:2695, 2711 и 2720;

последовательность CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO:2696 и 2721; и

последовательность CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO:2697, 2706 и 2722.

[00309] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат

(a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2694, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2729, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2731, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2697.

[00310] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат

(а) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2690, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2691; или

(b) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2698, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2699; или

(c) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2703, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2704; или

(d) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2707, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2708; или

(e) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85%

идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2726, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724; или

(p) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2728, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724; или

(q) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2730, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724; или

(r) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2732, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724; или

(s) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2733, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724; или

(t) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2734, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2724; или

(u) последовательность VH, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2712, и последовательность VL, которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2741.

[00311] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, распознают эпитоп, который является таким же или по сути таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из CL0020306, клона CL0020188, клона CL0020188-1, клона CL0020188-2, клона CL0020188-3, клона CL0020188-4, клона CL0020188-5, клона CL0020188-6, клона CL0020188-7, клона CL0020188-8, клона CL0020307, клона CL0020123, клона CL0020123-1, клона CL0020123-2, клона CL0020123-3, клона CL0020123-4, клона CL0020123-5, клона CL0020123-6, клона CL0020123-7 и клона CL0020123-8.

[00312] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, который является таким же или по сути таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из клона CL0020123, клона CL0020123-1, клона CL0020123-2, клона CL0020123-3, клона

CL0020123-4, клона CL0020123-5, клона CL0020123-6, клона CL0020123-7 и клона CL0020123-8. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают один или более из следующих эпитопов в SEQ ID NO:1: (i) аминокислотные остатки 55-63 (GEKGPCQRV (SEQ ID NO:2743)), (ii) аминокислоты 96-107 (TLRNLQPHDAGL (SEQ ID NO:2744)) и (iii) аминокислотные остатки 126-129 (VEVL (SEQ ID NO:2745)). В другом аспекте настоящее изобретение относится к выделенным антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые специфично связываются с TREM2 человека, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, содержащий один или более из следующих эпитопов в SEQ ID NO:1: (i) аминокислотные остатки 55-63 (GEKGPCQRV (SEQ ID NO:2743)), (ii) аминокислоты 96-107 (TLRNLQPHDAGL (SEQ ID NO:2744)) и (iii) аминокислотные остатки 126-129 (VEVL (SEQ ID NO:2745)) или состоящий из них. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, который является таким же или по сути таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из клона CL0020188, клона CL0020188-1, клона CL0020188-2, клона CL0020188-3, клона CL0020188-4, клона CL0020188-5, клона CL0020188-6, клона CL0020 188-7, клона CL0020188-8, клона CL0020307 и клона CL0020306. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают аминокислотные остатки 143-149 (FPGESSES (SEQ ID NO:2742)) в SEQ ID NO:1. В другом аспекте настоящее изобретение относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые специфично связываются с TREM2 человека, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, содержащий аминокислотные остатки 143-149 (FPGESSES (SEQ ID NO:2742)) в SEQ ID NO:1 или состоящий из них.

[00313] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как раскрыто в данном документе, обеспечивают снижение уровней растворимой формы белка TREM2 (sTREM2). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как раскрыто в данном документе, связывают растворимую форму белка TREM2 (sTREM2) в CSF здорового человека или CSF яванского макака с более высокой эффективностью по сравнению с эталонным антителом. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представлено комбинацией последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO:2746 и 2747; SEQ ID NO:2748 и 2749 и SEQ ID NO:2750 и 2751.

[00314] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, содержащее VL, VH, полную последовательность тяжелой цепи, полную последовательность легкой цепи, последовательность CDR или полную последовательность, раскрытые в таблице IX под названием «Неофициальный перечень последовательностей» публикации PCT-заявки на патент № WO 2020/172450 A1, которая воспроизведена ниже в виде **таблицы L1**.

Таблица L1

Описание	Последовательность
Белок TREM2 человека	MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSL QVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQ RVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGT LTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRK VLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAH VEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAA SALWAAAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGY QLQTLPLGRDT (SEQ ID NO:1)
VH CL0020306	EVKLLDSGGGLVQAGGSLRLSCAGSGFTFTD FYMSWIRQPPGKAPEWLGVIRNKANGYTAG YNPSVKGRFTISRDNNTQNILYLQMNTL RAEDTAIYYCARLSYGFYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO:2690)
VL CL0020306	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSKSLLSN GKTYLNWYLQRPQSPQLLIYWMSTRASGVS DRFSGSGSGTDFTLKIS SVEAEDVG VYYCQQFLEFPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:2691)
CDR-H1 CL0020306; CDR-H1 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8	GFTFTDFYMS (SEQ ID NO:2692)
CDR-H2 CL0020306; CDR-H2 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3 и CL0020188-4	VIRNKANGYTAGYNPSVKG (SEQ ID NO:2693)
CDR-H3 CL0020306	ARLSYGFY (SEQ ID NO:2694)
CDR-L1 CL0020306; CDR-L1 CL0020307; CDR-L1 CL0020307-1; CDR-L1 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-5 и CL0020188-6	QSSKSLLSNGKTYLN (SEQ ID NO:2695)
CDR-L2 CL0020306; CDR-L2 CL0020307; CDR-L2 CL0020307-1; CDR-L2 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8	WMSTRAS (SEQ ID NO:2696)
CDR-L3 CL0020306; CDR-L3 CL0020307; CDR-L3 CL0020307-1	QQFLEFPFT (SEQ ID NO:2697)
V _H CL0020307	EVKLLDSGGGLVQPPGSLRLSCAASGFTFTNF

	YMSWIRQPPGRAPEWLGVIRNRPNGYTTDYN PSVKGRFTISRDNNTQNILYLQMSTLRADDTAF YYCTRLTYGFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:2698)
VL CL0020307	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSKSLLSN GKTYLNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRASGVS DRFSGSGSGTDFTLKIS SVEAEVGVVYYCQQFLEFPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:2699)
CDR-H1 CL0020307	GFTFTNFYMS (SEQ ID NO:2700)
CDR-H2 CL0020307	VIRNRPNGYTTDYNPSVKG (SEQ ID NO:2701)
CDR-H3 CL0020307	TRLTYGFDY (SEQ ID NO:2702)
VH CL0020188	EVKLLDSGGGLVQAGGSLRLSCAGSGFTFTD FYMSWIRQPPGKAPEWLGVIRNKANGYTAG YNPSVKGRFTISRDNNTQNILYLQMNTLRAEDT AIYYCARLTYGFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO:2703)
VL CL0020188	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSKSLLSN GKTYLNWYLQR PGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSGTDF TLKIS SVEAEDVG VYYCQQFLEYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:2704)
CDR-H3 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8	ARLTYGFDY (SEQ ID NO:2705)
CDR-L3 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8	QQFLEYPFT (SEQ ID NO:2706)
VH CL0020188-1; VH CL0020188-3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDF YMSWVRQAPGKGLEWVSVIRNKANGYTAG YNPSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2707)
VL CL0020188-1; VL CL0020188-2; VL CL0020188-5; VL CL0020188-6	DIVMTQTPLSLPVTPEPASISCSKSLLSN GKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYWMSTRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYYCQQF LEYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:2708)
VH CL0020188-2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFTDF YMSWVRQAPGKGLEWVSVIRNKANGYTAG YNPSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAED

	TAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2709)
VL CL0020188-3; VL CL0020188-4; VL CL0020188-7; VL CL0020188-8	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCQSSKSLHST GKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYWMSTRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQF LEYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:2710)
CDR-L1 для вариантов CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-7 и CL0020188-8	QSSKSLHSTGKTYLN (SEQ ID NO:2711)
VH CL0020188-5; VH CL0020188-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDF YMSWVRQAPGKGLEWVSVIRNKANAYTAG YNPSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2712)
CDR-H2 для вариантов CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8	VIRNKANAYTAGYNPSVKG (SEQ ID NO:2713)
VH CL0020188-6; VH CL0020188-8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFTDF YMSWVRQAPGKGP EWLSVIRNKANAYTAGY NPSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2714)
VH CL0020123	EVQLQQSGAELVRSGASVKLSCTASGFSIEDF YIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDSKYAPK FQGKATMTADTSSNTAYLHLSLTS EDTAVY YCHADHGNYGSTMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:2715)
VL CL0020123	DIQMNQSPSSLSASLGDTVITICHASQHINVW LSWYQQKPGDHPKLLIYKASNLHTGVPSRFS GSGSGTGFTLTISLQPED IATYYCQQGQTYPR TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:2716)
CDR-H1 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2, CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8	GFSIEDFYIH (SEQ ID NO:2717)
CDR-H2 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1 и CL0020123-2	WIDPENGDSKYAPKFQG (SEQ ID NO:2718)
CDR-H3 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2, CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8	HADHGNYGSTMDY (SEQ ID NO:2719)
CDR-L1 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2,	HASQHINVWLS (SEQ ID NO:2720)

CL0020123-3, CL0020123-5, CL0020123-7 и CL0020123-8	CL0020123-4, CL0020123-6,	
CDR-L2 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-3, CL0020123-5, CL0020123-7 и CL0020123-8	CL0020123-2, CL0020123-4, CL0020123-6,	KASNLHT (SEQ ID NO:2721)
CDR-L3 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-3, CL0020123-5, CL0020123-7 и CL0020123-8	CL0020123-2, CL0020123-4, CL0020123-6,	QQGQTYPRT (SEQ ID NO:2722)
VH CL0020123-1		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDSKYA PKFQGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2723)
VL CL0020123-1; VL CL0020123-2; VL CL0020123-3; VL CL0020123-4; VL CL0020123-5; VL CL0020123-6; VL CL0020123-7; VL CL0020123-8		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQHINVW LSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQTYP RTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:2724)
VH CL0020123-2		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDSKYA PKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2725)
VH CL0020123-3		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPEQGDSKYA PKFQGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2726)
CDR-H2 для вариантов CL0020123-3 и CL0020123-6		WIDPEQGDSKYAPKFQG (SEQ ID NO:2727)
VH CL0020123-4		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGEISKYA PKFQGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2728)
CDR-H2 для вариантов CL0020123-4 и CL0020123-7		WIDPENGEISKYAPKFQG (SEQ ID NO:2729)
VH CL0020123-5		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPEQGESKYA PKFQGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS

	(SEQ ID NO:2730)
CDR-H2 для вариантов CL0020123-5 и CL0020123-8	WIDPEQGESKYAPKFQG (SEQ ID NO:2731)
VH CL0020123-6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPEQGDSKYA PKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2732)
VH CL0020123-7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGE SKYA PKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2733)
VH CL0020123-8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFSIED FYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPEQGESKYA PKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCHADHGNYGSTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:2734)
Консенсусная последовательность CDR-H2	W-I-D-P-E- β 6-G- β 8-S-K-Y-A-P-K-F-Q-G, где β 6 представляет собой N или Q, и (β 8 представляет собой D или E (SEQ ID NO:2735)
Консенсусная последовательность CDR-H1	G-F-T-F-T- α 6-F-Y-M-S, где α 6 представляет собой D или N (SEQ ID NO:2736)
Консенсусная последовательность CDR-H2	V-I-R-N- β 5- β 6-N- β 8-Y-T- β 11- β 12-Y-N-P-S-V-K-G, где β 5 представляет собой K или R; β 6 представляет собой A или P; β 8 представляет собой G или A; β 11 представляет собой A или T; и β 12 представляет собой G или D (SEQ ID NO:2737)
Консенсусная последовательность CDR-H3	γ 1-R-L- γ 4-Y-G-F-D-Y, где γ 1 представляет собой A или T; и γ 4 представляет собой T или S (SEQ ID NO:2738)
Консенсусная последовательность CDR-L1	Q-S-S-K-S-L-L-H-S- δ 10-G-K-T-Y-L-N, где δ 10 представляет собой N или T (SEQ ID NO:2739)
Консенсусная последовательность CDR-L3	Q-Q-F-L-E-f6-P-F-T, где f6 представляет собой Y или F (SEQ ID NO:2740)
VL CL0020307-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCQSSKLLHS NGKTYLNWYQQKPGQPPKLLIYWMSTRASG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QFLEFPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:2741)
Эпитоп TREM2	FPGESSES (SEQ ID NO:2742)
Эпитоп TREM2	GEKGPCQRV (SEQ ID NO:2743)
Эпитоп TREM2	TLRNLPDAGL (SEQ ID NO:2744)
Эпитоп TREM2	VEVL (SEQ ID NO:2745)
VL эталонного антитела №1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNW

	LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQVGVPLRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADSFPR NFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:2746)
VH эталонного антитела №1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGHSFTNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAVYF CARQRTFYDSSGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2747)
VL эталонного антитела №2	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:2748)
VH эталонного антитела №2	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSY WIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYF CARQRTFYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2749)
VL эталонного антитела №3	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHS NRYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STRVPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:2750)
VH эталонного антитела №3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSS QWMNWVRQAPGQRLEWIGRIYGGGDTNYA GKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSED TAV YYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2751)
VH CL0020188-4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFTDF YMSWVRQAPGKGP EWLSVIRNKANGYTAGY NPSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:2752)

[00315] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в **таблице L1**, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанные в заявке '450 и в данном документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

М. Публикация РСТ-заявки на патент № WO2021/101823A1

[00316] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации РСТ-заявки на патент № WO2021/101823A1 («заявка '823»), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00317] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

(a) последовательность CDR-H1, содержащую последовательность GFSFNTYWIG (SEQ ID NO:2753);

(b) последовательность CDR-H2, содержащую последовательность HYPGDQDIRYSPSFQG (SEQ ID NO:2754);

(c) последовательность CDR-H3, содержащую последовательность ARYGRYIYGYYGGYHGM DV (SEQ ID NO:2755);

(d) последовательность CDR-L1, содержащую последовательность RASQAIRDDL G (SEQ ID NO:2756);

(e) последовательность CDR-L2, содержащую последовательность YAASSLQS (SEQ ID NO:2757); и

(f) последовательность CDR-L3, содержащую последовательность LQNYNYPHT (SEQ ID NO:2758).

[00318] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2753, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2754, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2755, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2756, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2757, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2758.

[00319] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_H , которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2759. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2759. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2759. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_H содержит SEQ ID NO:2759.

[00320] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_L , которая характеризуется по меньшей мере 85% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2760. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L характеризуется

по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2760. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:2760. В некоторых вариантах осуществления последовательность V_L содержит SEQ ID NO:2760.

[00321] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность V_H , содержащую SEQ ID NO: 2759, и последовательность V_L , содержащую SEQ ID NO:2760.

[00322] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, распознают эпитоп, который является таким же или по сути таким же, как эпитоп, распознаваемый антителом 1 из заявки '823.

[00323] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 человека. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 человека под SEQ ID NO:2763. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 мыши. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 мыши под SEQ ID NO:2764. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 крысы. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 крысы под SEQ ID NO:2765. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 кролика. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 кролика под SEQ ID NO:2766. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 яванского макака. В конкретных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознают эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 яванского макака под SEQ ID NO:2767.

[00324] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, содержащее V_L , V_H , полную последовательность тяжелой цепи, полную последовательность легкой цепи, последовательность CDR или полную последовательность, раскрытые в таблице под названием «Последовательность» публикации PCT-заявки на патент № *WO2021/101823A1*, которые воспроизведены ниже в виде **таблицы M1**.

Таблица M1

Описание	Последовательность
CDR-H1 антитела 1 из '823	GFSFNTYWIG (SEQ ID NO:2753)
CDR-H2 антитела 1 из '823	IIYPGDQDIRYSPSFQG (SEQ ID NO:2754)
CDR-H3 антитела 1 из '823	ARYGRYIYGYYGGYHGMDV (SEQ ID NO:2755)
CDR-L1 антитела 1 из '823	RASQAIRDDL (SEQ ID NO:2756)
CDR-L2 антитела 1 из '823	YAASSLQS (SEQ ID NO:2757)
CDR-L3 антитела 1 из '823	LQNYNYPHT (SEQ ID NO:2758)
VH антитела 1 из '823	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYWIGWVRQM PGKGLEWMGIYYPGDQDIRYSPSFQGQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYCYARYGRYIYGYYGGYHGMDVWGQG TTVTVSS (SEQ ID NO:2759)
VL антитела 1 из '823	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIRDDLGWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCLQNYNYPHTFGQGKLEIK (SEQ ID NO:2760)
Тяжелая цепь антитела 1 из '823	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYWIGWVRQM PGKGLEWMGIYYPGDQDIRYSPSFQGQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYCYARYGRYIYGYYGGYHGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSLG (SEQ ID NO:2761)
Легкая цепь антитела 1 из '823	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIRDDLGWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNYNYPHTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2762)
ECD-His TREM2 человека	HNTTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRKAWCRQLGE KGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTIT LRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDH RDAGDLWFPGESESFEDAHVHESISRSLLGEIIPFPPTSHHH HHH (SEQ ID NO:2763)
ECD-His TREM2 мыши	LNTTVLQGMAGQSLRVSCYDALKHWGRRKAWCRQLGE EGPCQRVVSTHGVWLLAFLKRRNGSTVIADDTLAGTVTIT LKNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVLVEVLEDPLDD QDAGDLWVPEESSFEGAQVEHSTSRNQETSFPPTSHHHH HH (SEQ ID NO:2764)
ECD-His TREM2 крысы	NTTVFQGVAGQSLRVSCPYSATHWGRRKAWCRQLGEE GPCERVVSTHSWLLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTVTL RDLQAQDAGVYQCQSLQGREASTLQKILVEVLTEPLEHEH

	AGDFWVPEESGSFEDPPVERSSSRSPSEGEPSFPPASGGGGQ HHHHHH (SEQ ID NO:2765)
ECD-His TREM2 кролика	NTTVLQGVAGQSLRVSTYDALRHWGRRKAWCRQLAEE GPCQRVVSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITL RNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVVVEVLEDPLDDQ DAGDLWVPEESESFEQAQVEHSTSRSSQSGGGGQHNNHHH (SEQ ID NO:2766)
ECD-His TREM2 яванского макака	HNTTVFQGVQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGE KGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITL RNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHR DAGDLWVPEESESFEADHVEHSISRPSQGSHPCLSKKEGG GGQHNNHHH (SEQ ID NO:2767)

[00325] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в **таблице M1**, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанные в заявке '823 и в данном документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица EN1**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица EN2**) с образованием легкой и тяжелой цепей полного антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Дополнительно, каждая из образованных последовательностей тяжелой и легкой цепей может быть объединена с образованием полной структуры антитела. Следует понимать, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в данном документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, содержащим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, перечисленных в данном документе.

Иллюстративные антитела к TREM2

[00326] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит CDRL1 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3 или ее вариант, содержащий одну, две, три или четыре аминокислотные замены, где аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 представлены в **таблицах EX1** и **EX2** ниже наряду с иллюстративными легкими цепями и переменными областями.

Таблица EX1. Иллюстративные переменные области легкой цепи антитела к TREM2

Аминокислотная последовательность VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
EIVMTQSPATLSVSPGERATL SCRASQSVSSNLAWFQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDF AVYYCLQDNNFPPTFGQGT KVDIK (SEQ ID NO:330)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:10)	GASTRAT (SEQ ID NO:23)	LQDNNFPPT (SEQ ID NO:372)

Таблица EX2. Иллюстративные переменные области тяжелой цепи антитела к TREM2

Аминокислотная последовательность VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIY PGDADARYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARRRQGIFG DALDFWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:331)	SYWIG (SEQ ID NO:81)	IIYPGDADARYSP SFQG (SEQ ID NO:373)	RRQGIFGDALD F (SEQ ID NO:374)

[00327] Как отмечалось выше, антитела к TREM2 могут содержать одну или более CDR, представленных в **таблице EX1** (CDR легкой цепи, т. е. CDRL) и **таблице EX2** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH).

[00328] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит легкую цепь, содержащую CDRL1, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:10, CDRL2, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:23, CDRL3, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:372, или любую аминокислотную последовательность CDRL1, CDRL2 или CDRL3, которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты в любой из SEQ ID NO:10, 23 и 372. Такие замены, делеции и вставки будут обеспечивать сохранение значительной связывающей активности в отношении TREM2. В этих и других вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDRH1, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:81, CDRH2, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:373, CDRH3, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:374, или любые CDRH1, CDRH2 или CDRH3, имеющие аминокислотную последовательность, которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты в любой из SEQ ID NO:81, 373 и 374.

Такие замены, делеции и вставки будут обеспечивать сохранение значительной связывающей активности в отношении TREM2.

[00329] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:10; CDRL2, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:23; и CDRL3, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:372, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:81; CDRH2, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:373; и CDRH3, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:374.

[00330] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:330, или любую аминокислотную последовательность, которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты в SEQ ID NO:330. Такие замены, делеции и вставки будут обеспечивать сохранение значительной связывающей активности в отношении TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:331, или любую аминокислотную последовательность, которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты в SEQ ID NO:331. Такие замены, делеции и вставки будут обеспечивать сохранение значительной связывающей активности в отношении TREM2.

[00331] В конкретных вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:330, и переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:331.

[00332] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи и/или аминокислотную последовательность легкой цепи, выбранную из **таблицы EX3**. В таблице EX3 показаны иллюстративные тяжелые и легкие цепи антитела к TREM2 для иллюстративных антител «Ab-1», «Ab-2» и «Ab-3».

Таблица EX3. Иллюстративные тяжелые и легкие цепи антитела к TREM2

Цепь	Описание	Аминокислотная последовательность
Легкая	Ab-1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQK

цепь		GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPED FAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2777)
	Ab-1 лидерной последователь ностью	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIVMTQSPATLSVSPGE RATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFG QGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL TLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:339)
	Ab-2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQK GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPED FAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRADAAPTIVSIFPPSSE QLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNS WTDQDSKDYSLSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTS TSPIVKSFNRENEC (SEQ ID NO:2780)
	Ab-3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQK GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPED FAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRADAAPTIVSIFPPSSE QLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNS WTDQDSKDYSLSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTS TSPIVKSFNRENEC (SEQ ID NO:2780)
Тяжелая цепь	Ab-1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQ MPGKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGVVTSADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWFYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2774)
	Ab-1 лидерной последователь ностью	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD ADARYSPSFQGVVTSADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYF CARRRQGIFGDALDFWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWFYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

		LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:340)
	Ab-2	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSPRPSETVTCNVAHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMNTNGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:2781)
	Ab-3	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWSETVTCNVAHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDVEVHTAQTQPREEQFGSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMNTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:2779)

[00333] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит легкую цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с любой из SEQ ID NO:2777, 339 и 2780, или любую аминокислотную последовательность, которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты в любой из SEQ ID NO:2777, 339 и 2780. Такие замены, делеции и вставки будут обеспечивать сохранение значительной связывающей активности в отношении TREM2. В этих и других вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит тяжелую цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с любой из SEQ ID NO:2774, 340, 2779 и 2781, или любую аминокислотную последовательность, которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеций или вставок из не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты в любой из SEQ ID NO:2774, 340, 2779 и 2781. Такие замены, делеции и вставки будут обеспечивать сохранение значительной связывающей активности в

отношении TREM2.

[00334] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит легкую цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:2777, и вариабельную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:2774. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит легкую цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:339, и вариабельную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:340. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит легкую цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:2780, и вариабельную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:2781. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит легкую цепь, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:2780, и вариабельную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO:2779.

Константные домены антител и сконструированные константные области

[00335] В некоторых вариантах осуществления любое из антигенсвязывающих средств может иметь константный домен любого происхождения в легкой цепи и/или тяжелой цепи. Используемый в данном документе термин «константная область» относится ко всем доменам антитела, отличным от вариабельной области. Константный домен может быть доменом грызунов, приматов или других млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления константный домен имеет человеческое происхождение. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления любое из антигенсвязывающих средств, описанных в данном документе, может иметь константную область человека, некоторые из которых описаны выше.

[00336] В некоторых вариантах осуществления константная область человека представляет собой, например, константную область легкой цепи человека или константную область тяжелой цепи человека.

[00337] Термин «легкая цепь» или «легкая цепь иммуноглобулина» относится к полипептиду, содержащему от аминоконца до карбоксиконца одну вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина (VL) и один константный домен легкой цепи иммуноглобулина (CL). Константный домен легкой цепи (CL) иммуноглобулина может представлять собой константный домен каппа (κ)- или лямбда (λ)-цепи человека.

[00338] Термин «тяжелая цепь» или «тяжелая цепь иммуноглобулина» относится к полипептиду, содержащему от аминоконца к карбоксильному концу одну вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, константный домен 1 тяжелой цепи (CH1) иммуноглобулина, шарнирную область иммуноглобулина, константный домен 2 тяжелой цепи (CH2) иммуноглобулина, константный домен 3 тяжелой цепи (CH3) иммуноглобулина и необязательно константный домен 4 тяжелой цепи (CH4) иммуноглобулина. Тяжелые

цепи классифицируют как мю (μ), дельта (Δ), гамма (γ), альфа (α) и эpsilon (ϵ), и они определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. Антитела класса IgG и класса IgA дополнительно делят на подклассы, а именно, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, а также IgA1 и IgA2 соответственно. Тяжелые цепи в антителах IgG, IgA и IgD содержат три домена (CH1, CH2 и CH3), тогда как тяжелые цепи в антителах IgM и IgE содержат четыре домена (CH1, CH2, CH3 и CH4). Константные домены тяжелой цепи иммуноглобулина могут быть получены из любого изотипа иммуноглобулина, включая подтипы. Цепи антитела связаны друг с другом посредством межполипептидных дисульфидных связей между доменом CL и доменом CH1 (т. е. между легкой и тяжелой цепью) и между шарнирными областями тяжелых цепей антитела.

[00339] В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека предусматривает константную область каппа- или лямбда-цепи человека. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие средства на основе любой варибельной области легкой цепи или CDR варибельной области легкой цепи, описанные в данном документе, включают константную область легкой цепи человека, такую как последовательности константной области каппа- или лямбда-цепи, которые обнаружены во всех пяти изотипах антител. Примеры последовательностей константной области легкой цепи иммуноглобулина человека показаны в следующей **таблице EN1**.

Таблица EN1. Иллюстративные константные области легкой цепи иммуноглобулина человека

Обозначение	Аминокислотная последовательность домена CL
Лямбда-цепь человека v1	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:191)
Лямбда-цепь человека v2	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:192)
Лямбда-цепь человека v3	QPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:193)
Лямбда-цепь человека v4	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:194)
Лямбда-цепь человека v5	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYFPGAVTVAWK ADGSPVKVGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CRVTHEGSTVEKTVAPAECES (SEQ ID NO:195)
Каппа-цепь человека v1	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:196)
Каппа-цепь человека v2	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:197)

[00340] В некоторых вариантах осуществления константная область человека содержит по меньшей мере одно или все из следующего: домен СН1 человека, шарнирный домен человека, домен СН2 и СН3 человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит область Fc, где часть Fc представляет собой изотип IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ или IgM человека. Термин «область Fc» относится к C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, которая может быть получена за счет расщепления интактного антитела папаином. Область Fc иммуноглобулина обычно содержит два константных домена, домен СН2 и домен СН3, и необязательно содержит домен СН4. В некоторых вариантах осуществления область Fc представляет собой область Fc из иммуноглобулина IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgG₄. В некоторых вариантах осуществления область Fc содержит домены СН2 и СН3 из иммуноглобулина IgG₁ или IgG₂ человека. Область Fc может сохранять эффекторную функцию, такую как связывание C1q, комплементзависимая цитотоксичность (CDC), связывание рецептора Fc, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) и фагоцитоз. В других вариантах осуществления область Fc может быть модифицирована для снижения или устранения эффекторной функции, как более подробно описано ниже.

[00341] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие средства на основе любой вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области тяжелой цепи, описанные в данном документе, включают константную область тяжелой цепи человека, например, константную область человека, содержащую по меньшей мере одно или все домена СН1 человека, шарнирного домена человека, домена СН2 и СН3 человека. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие средства на основе любой вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области тяжелой цепи, описанные в данном документе, включают область Fc, где область Fc представляет собой изотип IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ или IgM человека. Примеры последовательностей константных областей тяжелых цепей IgG₁, IgG₂ и IgG₄ показаны в **таблице EN2**.

Таблица EN2. Иллюстративные константные области тяжелой цепи иммуноглобулина человека

Изотип Ig	Аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи
IgG1z человека	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:198)
IgG1za человека	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:199)
IgG1f человека	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:200)
IgG1fa человека	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:201)
IgG1z человека, агликозилиро ванный v1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:202)
IgG1z человека, агликозилиро ванный v2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:203)
IgG2 человека	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVNHDHPSNTKVD KTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:204)

IgG4 человека	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:205)
------------------	---

[00342] В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи, в частности область Fc, представляет собой сконструированную константную область тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, например, моноклональные антитела, содержат одну или более аминокислотных замен в области Fc для усиления эффекторной функции, включая активность ADCC, активность CDC, активность ADCP и/или клиренс или период полужизни антигенсвязывающего белка. Иллюстративные аминокислотные замены (в соответствии со схемой нумерации согласно EU), которые могут обеспечивать усиление эффекторной функции, включают без ограничения E233L, L234I, L234Y, L235S, G236A, S239D, F243L, F243V, P247I, D280H, K290S, K290E, K290N, K290Y, R292P, E294L, Y296W, S298A, S298D, S298V, S298G, S298T, T299A, Y300L, V305I, Q311M, K326A, K326E, K326W, A330S, A330L, A330M, A330F, I332E, D333A, E333S, E333A, K334A, K334V, A339D, A339Q, P396L или комбинации любых из вышеизложенных.

[00343] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки для TREM2 (например, моноклональные антитела) содержат одну или более аминокислотных замен в константной области тяжелой цепи для снижения эффекторной функции. Иллюстративные аминокислотные замены (в соответствии со схемой нумерации согласно EU), которые могут обеспечивать снижение эффекторной функции, включают без ограничения C220S, C226S, C229S, E233P, L234A, L234V, V234A, L234F, L235A, L235E, G237A, P238S, S267E, H268Q, N297A, N297G, N297Q, V309L, E318A, L328F, A330S, A331S, P331S или комбинации любых из вышеизложенных.

[00344] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 содержат одну или более аминокислотных замен, которые влияют на уровень или тип гликозилирования связывающих белков. Гликозилирование может способствовать эффекторной функции антител, в частности, антител на основе IgG1. Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде приводит к созданию потенциального сайта гликозилирования. O-связанное гликозилирование

относится к присоединению одного из сахаров, N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы, к гидроксиаминокислоте, чаще всего серину или треонину, хотя также может использоваться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[00345] В некоторых вариантах осуществления гликозилирование антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2, описанных в данном документе, повышается при добавлении одного или более сайтов гликозилирования, например, в область Fc связывающего белка. Добавление сайтов гликозилирования в антигенсвязывающий белок можно успешно осуществлять путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или более из вышеописанных трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение также может быть выполнено путем добавления одного или более остатков серина или треонина к исходной последовательности (для сайтов O-связанного гликозилирования) или замены на них. Для простоты аминокислотная последовательность антигенсвязывающего белка может быть изменена посредством изменений на уровне ДНК, в частности, путем осуществления мутации ДНК, кодирующей полипептид-мишень, в заранее выбранных основаниях, так что образуются кодоны, которые будут транслироваться в требуемые аминокислоты.

[00346] Настоящее изобретение также охватывает получение молекул антигенсвязывающего белка TREM2 с измененной структурой углеводов, приводящей к измененной эффекторной активности, в том числе антигенсвязывающие белки с отсутствием или снижением фукозилирования, которые демонстрируют усиленную активность ADCC. В данной области техники известны различные способы снижения или устранения фукозилирования. Например, эффекторная активность ADCC опосредуется связыванием молекулы антитела с рецептором Fc γ RIII, которое, как было показано, зависит от структуры углевода в N-связанном гликозилировании по остатку N297 домена CH2. Нефукозилированные антитела связываются с этим рецептором с повышенной аффинностью и запускают опосредованные Fc γ RIII эффекторные функции более эффективно, чем нативные фукозилированные антитела. Например, рекомбинантное продуцирование нефукозилированного антитела в клетках CHO, в которых был подвергнут нокауту фермент альфа-1,6-фукозилтрансфераза, приводит к получению антител с повышенной в 100 раз активностью ADCC (см. Yamane-Ohnuki *et al.*, *Biotechnol Bioeng.* 87(5):614-22, 2004). Аналогичные эффекты могут быть достигнуты за счет снижения активности фермента альфа-1,6-фукозилтрансферазы или других ферментов пути фукозилирования, например, посредством обработки siRNA или антисмысловой РНК, конструирования линий клеток для нокаута фермента(-ов) или культивирования с селективными ингибиторами гликозилирования (см. Rothman *et al.*, *Mol Immunol.* 26(12):1113-23, 1989). Некоторые штаммы клеток-хозяев, например, линия клеток Lec13 или гибридомы крысы YB2/0, естественным образом продуцируют антитела с более низкими уровнями фукозилирования (см. Shields *et al.*, *J Biol Chem.* 277(30):26733-40, 2002, и Shinkawa *et al.*, *J Biol Chem.* 278(5):3466-73, 2003). Было определено, что повышение

уровня раздвоенных углеводов, например, посредством рекомбинантного продуцирования антител в клетках, которые сверхэкспрессируют фермент GnTIII, также приводит к повышению активности ADCC (см. *Umana et al.*, *Nat Biotechnol.* 17(2):176-80, 1999).

[00347] В других вариантах осуществления гликозилирование антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2, описанных в данном документе, уменьшается или устраняется при удалении одного или более сайтов гликозилирования, например, из области Fc связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 представляет собой агликозилированное человеческое моноклональное антитело, например, агликозилированное моноклональное антитело на основе IgG1 человека. Аминокислотные замены, которые обеспечивают устранение или изменение сайтов N-связанного гликозилирования, могут приводить к снижению или устранению N-связанного гликозилирования антигенсвязывающего белка. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2, описанные в данном документе, содержат мутацию в положении N297 (в соответствии со схемой нумерации согласно EU), такую как N297Q, N297A или N297G. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат область Fc из антитела на основе IgG1 человека с мутацией в положении N297. В одном конкретном варианте осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат область Fc из антитела на основе IgG1 человека с мутацией N297G. Например, в некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:202.

[00348] Для увеличения стабильности молекул, содержащих мутацию N297, можно дополнительно конструировать область Fc антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2. Например, в некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислот в области Fc замещены цистеином для стимуляции образования дисульфидной связи в димерном состоянии. При этом могут быть замещены цистеином остатки, соответствующие V259, A287, R292, V302, L306, V323 или I332 (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) области Fc IgG1. Предпочтительно цистеином замещены специфические пары остатков, так что они преимущественно образуют дисульфидную связь друг с другом, при этом ограничивается или предотвращается образование рандомных дисульфидных связей. Предпочтительные пары включают без ограничения A287C и L306C, V259C и L306C, R292C и V302C и V323C и I332C. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2, описанные в данном документе, содержат область Fc из антитела на основе IgG1 человека с мутациями R292C и V302C. В таких вариантах осуществления область Fc может также содержать мутацию N297, такую как мутация N297G. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению содержат константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:203.

[00349] Модификации шарнирной области и/или домена CH1 тяжелой цепи и/или

константной области легкой цепи антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 (например, моноклональных антител) по настоящему изобретению могут быть выполнены для снижения или устранения гетерогенности дисульфидных связей. Структурная гетерогенность антител IgG2 наблюдалась тогда, когда дисульфидные связи в шарнирной области и области CH1 антител на основе IgG2 могли подвергаться шаффлингу для создания различных изоформ структурных дисульфидных связей (IgG2A, IgG2B и IgG2A-B), которые могли характеризоваться разными уровнями активности. См., например, , Dillon *et al.*, J. Biol. Chem., Vol. 283: 16206-16215; Martinez *et al.*, Biochemistry, Vol. 47: 7496-7508, 2008; и White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015. Чтобы стимулировать образование одной изоформы дисульфидных связей или зафиксировать антигенсвязывающий белок (например, моноклональное антитело) в конкретной изоформе дисульфидных связей (например, IgG2A или IgG2B), аминокислотные замены могут быть выполнены в шарнирной области, домене CH1 и/или константной области легкой цепи. Такие мутации описаны в WO 2009/036209 и White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015, обе из которых настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте, и они включают мутации C131S, C219S и C220S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в тяжелой цепи и C214S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в легкой цепи. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению представляют собой антитела-агонисты TREM2 на основе IgG2 человека. В некоторых таких вариантах осуществления антитела-агонисты TREM2 содержат мутацию C131S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своих тяжелых цепях. В других вариантах осуществления антитела-агонисты TREM2 содержат мутацию C214S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своих легких цепях и мутацию C220S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своих тяжелых цепях. В еще одних вариантах осуществления антитела-агонисты TREM2 содержат мутацию C214S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своих легких цепях и мутацию C219S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своих тяжелых цепях.

[00350] В других вариантах осуществления антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению представляют собой антитела-агонисты к TREM2, содержащие область CH1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и Fc-область из антитела на основе IgG1 человека. Сообщалось, что уникальное расположение дисульфидных связей в шарнирной области антител на основе IgG2 придает некоторым противораковым антителам усиленную стимулирующую активность (White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015). Эту усиленную активность можно было переносить на антитела IgG1-типа путем замены области CH1 и шарнирной области антитела IgG1 на области из антитела IgG2 (White *et al.*, 2015). Шарнирная область IgG2 содержит аминокислотную последовательность ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO:206). Аминокислотная последовательность области CH1 и шарнирной области из антитела на основе IgG2 человека может содержать следующую аминокислотную последовательность:

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR
KCCVECPCP (SEQ ID NO:207).

[00351] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие средства основаны на любой вариабельной области тяжелой цепи или C_H1, в некоторых вариантах осуществления антитела-агонисты TREM2 содержат последовательность под SEQ ID NO:207 в комбинации с областью Fc антитела на основе IgG1 человека. В таких вариантах осуществления антитела к TREM2 могут содержать одну или более мутаций, описанных выше, для фиксации антител к TREM2 в конкретной изоформе дисульфидных связей. Например, в одном варианте осуществления антитела к TREM2 содержит область C_H1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и область Fc из антитела на основе IgG1 человека и содержит мутацию C131S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей тяжелой цепи. В другом варианте осуществления антитела к TREM2 содержит область C_H1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и область Fc из антитела на основе IgG1 человека и содержит мутацию C214S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей легкой цепи и мутацию C220S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей тяжелой цепи. В еще одном варианте осуществления антитела к TREM2 содержит область C_H1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и область Fc из антитела на основе IgG1 человека и содержит мутацию C214S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей легкой цепи и мутацию C219S (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей тяжелой цепи.

[00352] В вариантах осуществления, в которых антитела к TREM2 содержат область C_H1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и область Fc из антитела на основе IgG1 человека, антитела к TREM2 могут содержать любую из мутаций в области Fc, описанных выше, для модулирования гликозилирования антител. Например, область Fc, полученная из IgG1 человека, у таких антител к TREM2 может содержать мутацию в аминокислотном положении N297 (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей тяжелой цепи. В одном конкретном варианте осуществления мутация N297 представляет собой мутацию N297G. В некоторых вариантах осуществления область Fc может дополнительно содержать мутации R292C и V302C (в соответствии со схемой нумерации согласно EU) в своей тяжелой цепи.

[00353] В определенных вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению содержат область C_H1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и область Fc из антитела на основе IgG1 человека, где область Fc содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:281).

[00354] В других вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему

изобретению содержат область CH1 и шарнирную область из антитела на основе IgG2 человека и область Fc из антитела на основе IgG1 человека, где область Fc содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:282).

[00355] Также могут быть желательными модификации антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 по настоящему изобретению для увеличения периода полужизни в сыворотке крови, например, путем включения или добавления эпитопа, связывающего рецептор реутилизации (например, путем мутации соответствующей области или путем включения эпитопа в пептидную метку, которую затем сливают с антигенсвязывающим белком на одном из концов или посередине, например, путем синтеза ДНК или пептида; см., например, WO96/32478) или за счет добавления молекул, таких как PEG или другие водорастворимые полимеры, включая полисахаридные полимеры. Эпитоп, связывающий рецептор реутилизации, предпочтительно составляет область, в которой любой один или более аминокислотных остатков из одной или двух петель области Fc перенесены в аналогичное положение в антигенсвязывающем белке. Еще более предпочтительно перенесены три или более остатков из одной или двух петель области Fc. Еще более предпочтительно эпитоп извлечен из домена CH2 области Fc (например, области Fc IgG) и перенесен в область CH1, CH3 или VH или более чем одну такую область антигенсвязывающего белка. В качестве альтернативы эпитоп извлечен из домена CH2 области Fc и перенесен в область CL или область VL или в обе области антигенсвязывающего белка. См. международные заявки WO 97/34631 и WO 96/32478 касательно описания вариантов Fc и их взаимодействия с рецептором реутилизации.

Фрагменты антител

[00356] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающее средство может представлять собой фрагмент антитела по настоящему изобретению, включая части полноразмерного антитела, и оно содержит антигенсвязывающую или вариабельную область. Иллюстративные фрагменты антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv. В некоторых вариантах осуществления протеолитическое расщепление папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, фрагмента Fab', каждый из которых содержит один антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления протеолитическое расщепление пепсином приводит к образованию фрагмента F(ab')₂, который содержит два антигенсвязывающих фрагмента, способных сшивать антиген, и остаточного фрагмента pFc'. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител получают непосредственно в рекомбинантных клетках-хозяевах, например, в клетках-хозяевах, которые содержат полинуклеотид, кодирующий антигенсвязывающее средство, описанное в данном документе. Например, все фрагменты антител Fab, Fv и scFv могут экспрессироваться в *E. coli* и секретироваться из нее, что

позволяет продуцировать большие количества данных фрагментов напрямую. Фрагменты антител к TREM2 также могут быть выделены из фаговых библиотек антител, как обсуждалось выше. В качестве альтернативы фрагменты Fab'-SH могут быть выделены непосредственно из *E. coli* и химически связаны с образованием фрагментов F(ab')₂ (Carter et al., *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)). В соответствии с другим подходом фрагменты F(ab')₂ могут быть выделены непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Получение фрагментов антител Fab и F(ab')₂ с повышенным периодом полужизни *in vivo* описано в патенте США № 5869046. В других вариантах осуществления самое подходящее антитело представляет собой одноцепочечный фрагмент Fv (scFv). См. WO 93/16185; патент США № 5571894 и патент США № 5587458. Соответственно, другие типы фрагментов могут включать диатела, линейные антитела, одноцепочечные антитела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител являются функциональными в том смысле, что они сохраняют требуемые антигенсвязывающие свойства, например, специфическое связывание с TREM2, активацию видов активности TREM2 и т. п., как описано в данном документе.

Биспецифические антитела

[00357] В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий TREM2, представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с белком TREM2 по настоящему изобретению и вторым антигеном. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела по настоящему изобретению связываются с одним или более аминокислотными остатками TREM2 человека (SEQ ID NO:1) или аминокислотными остатками на белке TREM2, соответствующим аминокислотным остаткам из SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления любой из белков, связывающих TREM2, описанных в данном документе, можно применять для получения биспецифического антитела.

[00358] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела по настоящему изобретению распознают первый антиген и второй антиген. В некоторых вариантах осуществления первый антиген представляет собой TREM2 человека или его встречающийся в природе вариант. В некоторых вариантах осуществления второй антиген представляет собой DAP12 или другие белки или лиганд, который взаимодействуют с TREM2. В некоторых вариантах осуществления второй антиген представляет собой (a) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер, например, трансферриновый рецептор (TR), инсулиновый рецептор (HIR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белки 1 и 2, родственные рецептору липопротеинов низкой плотности (LPR-1 и 2), рецептор дифтерийного токсина, CRM197, однодоменное антитело ламы, TMEM 30(A), домен белковой трансдукции, TAT, Syn-B, пенетратин, полиаргининовый пептид, ангиопептид и ANG1005; (c) вызывающий заболевание белок, выбранный из бета-амилоида, олигомерного бета-амилоида, бета-амилоидных бляшек, амилоидного белка-предшественника или его фрагментов, тау-белка, IAPP, альфа-синуклеина, TDP-43, белка

FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, тельца Леви, предсердного натрийуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медиана, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета-2-микроглобулина, гельсолина, кератоэпителина, цистатина, AL легкой цепи иммуноглобулина, белка S-IBM, продуктов не-ATG иницируемой трансляции, ассоциированных с повторами (RAN), пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с глицин-аланиновыми (GA) повторами, пептидов с глицин-пролиновыми (GP) повторами, пептидов с глицин-аргининовыми (GR) повторами, пептидов с пролин-аланиновыми (PA) повторами, убиквитина и пептидов с пролин-аргининовыми (PR) повторами; (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, где лиганды и/или белки выбраны из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, VTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3 и фосфатидилсерина; и (e) белок, липид, полисахарид или гликолипид, экспрессируемые на одной или более опухолевых клетках.

[00359] Способы получения биспецифических антител известны из уровня техники. Традиционное получение полноразмерных биспецифических антител основано на совместной экспрессии двух пар тяжелая цепь/легкая цепь иммуноглобулина, где две цепи характеризуются различными специфичностями. Millstein et al., *Nature*, 305:537-539 (1983). Вследствие случайного подбора тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина эти гибридомы (квадромы) продуцируют потенциальную смесь из 10 различных молекул антител, из которых только одна характеризуется правильной биспецифической структурой. Очистка правильной молекулы, которую обычно проводят посредством стадий аффинной хроматографии, довольно обременительна, а выход продукта является низким. Подобные процедуры описаны в WO 93/08829 и в Traunecker et al., *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).

[00360] В некоторых вариантах осуществления переменные домены антител с требуемой специфичностью связывания (сайты объединения антитело-антиген) сливают с последовательностями константных доменов иммуноглобулина. Предпочтительно выполняют слияние с константным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащим по меньшей мере часть шарнирной области, областей CH2 и CH3. Предпочтительно, чтобы в по меньшей мере одном из слитых продуктов присутствовала первая константная область тяжелой цепи (CH1), содержащая сайт, необходимый для связывания легкой цепи. ДНК, кодирующие слитые продукты тяжелых цепей иммуноглобулина и, при необходимости, легкую цепь иммуноглобулина, встраивают в отдельные векторы экспрессии и котрансфицируют в подходящий организм-хозяин. Это обеспечивает большую гибкость в регулировании взаимных пропорций трех полипептидных фрагментов в вариантах осуществления, когда оптимальные выходы обеспечивают неравные соотношения трех полипептидных цепей, используемых в конструкции. Однако существует возможность вставки кодирующих последовательностей для двух или всех трех полипептидных цепей в

один вектор экспрессии, когда экспрессия по меньшей мере двух полипептидных цепей в равных соотношениях приводит к высоким выходам или когда соотношения не имеют особого значения.

[00361] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела состоят из гибридной тяжелой цепи иммуноглобулина с первой специфичностью связывания в одном плече и гибридной пары тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина (обеспечивающей вторую специфичность связывания) в другом плече. Было обнаружено, что эта асимметричная структура облегчает отделение требуемого биспецифического соединения от нежелательных комбинаций цепей иммуноглобулина, поскольку присутствие легкой цепи иммуноглобулина только в половине биспецифических молекул обеспечивает простой способ разделения. Данный подход раскрыт в WO 94/04690. Для получения дополнительной информации о создании биспецифических антител см., например, Suresh et al., *Methods in Enzymology* 121: 210 (1986); и Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014).

[00362] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело можно получить, как описано в WO 96/27011 или патенте США № 5731168. В этих вариантах осуществления граница раздела между парой молекул антител может быть сконструирована таким образом, чтобы довести до максимума процентную долю гетеродимеров, которые выделяются из культуры рекомбинантных клеток. Предпочтительная граница раздела содержит по меньшей мере часть области СНЗ константного домена антитела. В этом способе одну или более небольших боковых цепей аминокислот с поверхности первой молекулы антитела заменяют более крупными боковыми цепями (например, тирозином или триптофаном). Компенсирующие «полости» идентичного или сходного размера с большой(-ими) боковой(-ыми) цепи(-ями) создают на границе раздела второй молекулы антитела путем замены больших боковых цепей аминокислот на более мелкие (например, аланин или треонин). Это обеспечивает механизм увеличения выхода гетеродимера по сравнению с другими нежелательными конечными продуктами, такими как гомодимеры.

[00363] В некоторых вариантах осуществления может быть получено биспецифическое антитело. Методики получения биспецифических антител из фрагментов антител описаны, например, в Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81, в которой описано протеолитическое расщепление интактных антител с образованием фрагментов F(ab')₂, которые затем восстанавливают в присутствии дитиолового комплексообразователя арсенита натрия для стабилизации вицинальных дитиолов и предотвращения образования межмолекулярных дисульфидных связей. Полученные фрагменты Fab' затем превращают в тионитробензоатные производные (TNB). Затем одно из производных Fab'-TNB снова превращают в производное Fab'-TNB для образования биспецифического антитела. Полученные биспецифические антитела можно применять в качестве средств для селективной иммобилизации фермента.

[00364] Также были описаны различные методики получения и выделения

бивалентных фрагментов антител непосредственно из культуры рекомбинантных клеток. Например, были получены бивалентные гетеродимеры с применением лейциновых молний. Kostelny et al., *Immunol.*, 1992, 148(5):1547-1553. При технологии «диатела», описанной у Hollinger et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1993, 90: 6444-6448, предусмотрен альтернативный механизм получения биспецифических/бивалентных фрагментов антител. Фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с переменным доменом легкой цепи (VL) с помощью линкера, который является слишком коротким, чтобы позволить образование пары между двумя доменами в одной цепи. Соответственно, домены VH и VL одного фрагмента вынуждены образовывать пару с комплементарными доменами VL и VH другого фрагмента, за счет чего образуются два антигенсвязывающих сайта. Имеется другая стратегия получения биспецифических/бивалентных фрагментов антител с использованием димеров одноцепочечных Fv (sFv) (см., например, Gruber et al., *Immunol*, 152:5368 (1994).

Одноцепочечные антитела

[00365] В некоторых вариантах осуществления белок, связывающий TREM2, представляет собой одноцепочечное антитело, например, одноцепочечные Fv-антитела (sFv или scFv), в которых переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи соединены вместе (непосредственно или посредством пептидного линкера) с образованием непрерывного полипептида. «Одноцепочечный Fv» или фрагменты антитела «sFv» содержат домены VH и VL антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который позволяет sFv образовывать требуемую структуру для связывания антигена. Обзор sFv см. у Pluckthun в *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, Vol. 113, pp. 269-315, Rosenberg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York (1994). Любое из средств, связывающих TREM2, описанных в данном документе, можно применять для получения одноцепочечного антитела.

[00366] В некоторых вариантах осуществления одноцепочечное антитело может быть получено с помощью способов на основе фагового дисплея, где антигенсвязывающий домен экспрессируется в виде одного полипептида, и его подвергают скринингу в отношении активности специфического связывания. В качестве альтернативы одноцепочечное антитело можно получить из клетки, как правило, линии клеток гибридомы, экспрессирующей требуемое антитело, за счет клонирования тяжелой и легкой цепей. Обычно для связывания тяжелой и легкой цепей используют линкерный пептид, как правило, длиной от 10 до 25 аминокислот. Линкер может быть обогащен глицином, серином и/или треонином для придания одноцепочечному антителу эластичности и растворимости. Конкретные способы получения одноцепочечных антител описаны, например, в Loffler et al., 2000, *Blood* 95(6):2098-103; Worn and Pluckthun, 2001, *J Mol Biol.* 305, 989-1010; Pluckthun, в *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, Vol. 113, pp. 269-315, Rosenberg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York (1994); патенте США № 5840301; патенте США № 5844093 и патенте США № 5892020; все из которых включены в данный документ

посредством ссылки.

Поливалентные антитела

[00367] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой поливалентное антитело, которое может интернализироваться (и/или катаболизироваться) быстрее, чем бивалентное антитело, клеткой, экспрессирующей антиген, с которым связываются антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 по настоящему изобретению или фрагменты этих антител могут представлять собой поливалентные антитела (отличные от антител класса IgM) с тремя или более антигенсвязывающими сайтами (например, тетравалентные антитела), которые можно легко получить путем рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептидные цепи антитела. Поливалентное антитело может содержать домен димеризации и три или более антигенсвязывающих сайта. Предпочтительный домен димеризации содержит область Fc или шарнирную область. В данном сценарии антитело будет содержать область Fc и три или более антигенсвязывающих сайта, расположенных на аминоконце области Fc. В данном документе предпочтительное поливалентное антитело содержит от трех до приблизительно восьми, но предпочтительно четыре антигенсвязывающих сайта. Поливалентное антитело содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (предпочтительно две полипептидные цепи), где полипептидная цепь или цепи содержат два или более переменных домена. Например, полипептидная цепь или цепи могут содержать VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc, где VD1 представляет собой первый переменный домен, VD2 представляет собой второй переменный домен, Fc представляет собой одну полипептидную цепь области Fc, X1 и X2 представляют аминокислоту или полипептид, а n составляет 0 или 1. Аналогичным образом, полипептидная цепь или цепи могут содержать цепь VH-CH1-гибкий линкер-VH-CH1-область Fc или цепь VH-CH1-VH-CH1-область Fc. В данном документе поливалентное антитело предпочтительно дополнительно содержит по меньшей мере два (и предпочтительно четыре) полипептида переменного домена легкой цепи. Например, в данном документе поливалентное антитело может содержать от приблизительно двух до приблизительно восьми полипептидов переменного домена легкой цепи. Полипептиды переменного домена легкой цепи, рассматриваемые в данном документе, содержат переменный домен легкой цепи и необязательно дополнительно содержат домен CL.

[00368] Поливалентные антитела могут распознавать антиген TREM2, а также без ограничения дополнительные антигены: антиген бета-амилоидного пептида или антиген белка альфа-синуклеина, или антиген тау-белка, или антиген белка TDP-43, или антиген прионного белка, или антиген белка хантингтина, или антиген продуктов трансляции RAN, включающих дипептидные повторы (пептиды DPR), состоящие из глицина-аланина (GA), глицина-пролина (GP), глицина-аргинина (GR), пролина-аланина (PA) или пролина-аргинина (PR), инсулиновый рецептор, рецептор инсулиноподобного фактора роста. Трансферриновый рецептор или любой другой антиген, облегчающий перенос антител через гематоэнцефалический барьер.

Полинуклеотиды, кодирующие антитела к TREM2

[00369] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полинуклеотиды, кодирующие антитела или антигенсвязывающие области, описанные в данном документе. В частности, полинуклеотиды представляют собой выделенные полинуклеотиды. Полинуклеотиды могут быть функционально связаны с одной или более гетерологичными контрольными последовательностями, которые контролируют генную экспрессию, для создания рекомбинантного полинуклеотида, способного экспрессировать представляющий интерес полипептид. Конструкции экспрессии, содержащие гетерологичный полинуклеотид, кодирующий соответствующий полипептид или белок, могут быть введены в соответствующие клетки-хозяева для экспрессии соответствующего полипептида.

[00370] Как будет понятно специалистам в данной области техники, вследствие вырожденности генетического кода, когда одни и те же аминокислоты кодируются альтернативными или синонимичными кодонами, можно получать чрезвычайно большое количество нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует CDR, переменные области и тяжелые и легкие цепи или другие компоненты антигенсвязывающих белков, описанных в данном документе. Таким образом, идентифицировав конкретную аминокислотную последовательность, специалисты в данной области техники могут получить любое количество различных нуклеиновых кислот путем осуществления простой модификации последовательности одного или более кодонов так, чтобы не изменить аминокислотную последовательность кодируемого белка. В связи с этим настоящее изобретение включает все без исключения возможные варианты полинуклеотидов, которые кодируют полипептиды, раскрытые в данном документе.

[00371] Термин «выделенная нуклеиновая кислота», который в данном документе используется взаимозаменяемо с термином «выделенный полинуклеотид», представляет собой нуклеиновую кислоту, которая была отделена от прилегающих генетических последовательностей, присутствующих в геноме организма, из которого была выделена нуклеиновая кислота, в случае нуклеиновых кислот, выделенных из встречающихся в природе источников. В случае нуклеиновых кислот, синтезированных ферментативным путем с матрицы или химическим путем, например, таких как продукты ПЦР, молекулы кДНК или олигонуклеотиды, понятно, что нуклеиновые кислоты, полученные в результате таких процессов, представляют собой выделенные нуклеиновые кислоты. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты относится к молекуле нуклеиновой кислоты в форме отдельного фрагмента или в виде компонента более крупной конструкции нуклеиновой кислоты. В одном предпочтительном варианте осуществления нуклеиновые кислоты по сути не содержат контаминирующего эндогенного материала.

[00372] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует CDR L1, CDR L2 и CDR L3 переменной области легкой цепи, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует CDR H1, CDR H2 и CDR H3 переменной области тяжелой цепи, описанной в данном документе.

[00373] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует CDR L1, CDR L2 и CDR L3 вариательной области легкой цепи и CDR H1, CDR H2 и CDR H3 вариательной области тяжелой цепи, описанных в данном документе.

[00374] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует вариательную область VL легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью вариательной области легкой цепи, описанной в данном документе.

[00375] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует вариательную область VH тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью вариательной области тяжелой цепи, описанной в данном документе.

[00376] В некоторых вариантах осуществления для обеспечения экспрессии кодируемого полипептида с полинуклеотидами в данном документе можно манипулировать различными способами. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид функционально связан с контрольными последовательностями, включающими, среди прочего, промоторы транскрипции, лидерные последовательности, энхансеры транскрипции, сайты связывания или посадки рибосомы, последовательности терминации и последовательности полиаденилирования для экспрессии полинуклеотида и/или соответствующего полипептида. Манипуляция с выделенным полинуклеотидом перед его вставкой в вектор может быть желательна или необходима в зависимости от вектора экспрессии. Методики осуществления модификации полинуклеотидов и последовательностей нуклеиновых кислот с использованием методов рекомбинантной ДНК хорошо известны из уровня техники. Руководство предусмотрено в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001); и *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel. F. ed., Greene Pub. Associates (1998), редакция от 2013 г.

[00377] В некоторых вариантах осуществления варианты антигенсвязывающих белков, включая варианты, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью сайт-специфического мутагенеза нуклеотидов в ДНК, кодирующей полипептид, с использованием касетного мутагенеза или ПЦР-мутагенеза или других методик, хорошо известных из уровня техники, для получения ДНК, кодирующей вариант, а затем экспрессии рекомбинантной ДНК в культуре клеток, как изложено в данном документе. Однако антигенсвязывающие белки, содержащие варианты CDR длиной вплоть до 100-150 остатков, можно получать с помощью синтеза *in vitro* с использованием общепринятых методик. Как правило, варианты демонстрируют такую же качественную биологическую активность, что и встречающийся в природе аналог, например, связывание с антигеном. Такие варианты включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в пределах аминокислотных последовательностей антигенсвязывающих белков. При

получении конечной конструкции осуществляют любую комбинацию делеций, вставок и замен при условии, что конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками. Изменения аминокислот также могут приводить к изменению посттрансляционных процессов в антигенсвязывающем белке, таких как изменение количества или положения сайтов гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления варианты антигенсвязывающего белка готовят с намерением осуществить модификацию тех аминокислотных остатков, которые непосредственно участвуют в связывании эпитопа. В других вариантах осуществления желательной является модификация остатков, которые не участвуют непосредственно в связывании эпитопа, или остатков, никоим образом не участвующих в связывании эпитопа, для целей, обсуждаемых в данном документе. Предполагается мутагенез в пределах любой из областей CDR, каркасных областей и/или константных областей. Специалист в данной области техники может использовать методики ковариационного анализа для конструирования применимых модификаций в аминокислотной последовательности антигенсвязывающего белка. См., например, Choulier, et al., *Proteins* 41:475-484, 2000; Demarest et al., *J. Mol. Biol.*, 2004, 335:41-48; Hugo et al., *Protein Engineering*, 2003, 16(5):381-86; Aurora et al., публикацию патента США № 2008/0318207 A1; Glaser et al., публикация патента США № 2009/0048122 A1; Urech et al., WO 2008/110348 A1; Borrás et al., WO 2009/000099 A2. Такие модификации, определенные с помощью ковариационного анализа, могут обеспечивать усиление активности, фармакокинетических, фармакодинамических и/или технологических характеристик антигенсвязывающего белка.

[00378] В другом аспекте в настоящем изобретении также предусмотрены векторы, содержащие одну или более нуклеиновых кислот или полинуклеотидов, кодирующих один или более компонентов антигенсвязывающих белков, описанных в данном документе (например, переменные области, легкие цепи и тяжелые цепи). Используемый в данном документе термин «вектор» относится к любой молекуле или объекту (например, нуклеиновой кислоте, плазмиде, бактериофагу или вирусу), применяемым для переноса информации, кодирующей белок, в клетку-хозяина. Примеры векторов включают без ограничения плазмиды, вирусные векторы, неизписанные векторы для клеток млекопитающих и векторы экспрессии, например, рекомбинантные векторы экспрессии. Используемый в данном документе термин «вектор экспрессии» или «конструкция экспрессии» относится к молекуле рекомбинантной ДНК, содержащей требуемую кодирующую последовательность и соответствующие контрольные последовательности нуклеиновой кислоты, необходимые для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретной клетке-хозяине. Вектор экспрессии может включать без ограничения последовательности, которые влияют или контролируют транскрипцию, трансляцию и, если присутствуют интроны, влияют на сплайсинг РНК кодирующей области, функционально связанной с ними. Последовательности нуклеиновых кислот, необходимые для экспрессии в прокариотах, включают промотор, необязательно операторную последовательность, сайт связывания рибосомы и возможные другие

последовательности. Известно, что в эукариотических клетках используются промоторы, энхансеры, сигналы терминации и полиаденилирования. Последовательность секреторного сигнального пептида также необязательно может кодироваться вектором экспрессии, будучи функционально связанной с представляющей интерес кодирующей последовательностью, так что экспрессируемый полипептид может секретироваться рекомбинантной клеткой-хозяином для более легкого выделения представляющего интерес полипептида из клетки, при необходимости.

[00379] Рекомбинантный вектор экспрессии может представлять собой любой вектор (например, плазмиду или вирус), который можно легко подвергнуть процедурам на основе рекомбинантной ДНК и который может вызвать экспрессию полинуклеотидной последовательности. Выбор вектора, как правило, зависит от совместимости вектора с клеткой-хозяином, в которую вектор должен быть введен. Векторы могут представлять собой линейные или замкнутые кольцевые плазмиды. Иллюстративные векторы экспрессии включают, среди прочего, векторы на основе промоторов T7 или T7lac (pACY: Novagen; pET); векторы на основе бакуловирусных промоторов (например, pBAC); векторы на основе промоторов Efl- α и HTLV (например, pFUSE2; Invitrogen, Калифорния, США); векторы на основе энхансера CMV и промоторов генов легкой цепи ферритина человека (например, pFUSE: Invitrogen, Калифорния, США); векторы на основе промоторов CMV (например, pFLAG: Sigma, США) и векторы на основе промоторов гена дигидрофолатредуктазы (например, pEASE: Amgen, США). Для транзientной или стабильной экспрессии представляющих интерес полипептидов можно использовать различные векторы.

Клетки-хозяева

[00380] В другом аспекте полинуклеотид, кодирующий антигенсвязывающие белки, описанные в данном документе (например, вариабельные области, легкие цепи и тяжелые цепи), функционально связан с одной или более контрольными последовательностями для экспрессии полипептида в клетке-хозяине. Соответственно, в дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена клетка-хозяин, содержащая один или более векторов экспрессии, кодирующих компоненты антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2, описанных в данном документе.

[00381] Иллюстративные клетки-хозяева включают прокариотические клетки, дрожжевые грибы или клетки высших эукариот. Прокариотические клетки-хозяева включают эубактерий, таких как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, Enterobacteriaceae, такие как Escherichia, например, E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, например, Salmonella typhimurium, Serratia, например, Serratia marcescans и Shigella, а также Bacillus, такие как B. subtilis и B. licheniformis, Pseudomonas и Streptomyces. Эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, являются подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии рекомбинантных полипептидов. Среди низших эукариотических микроорганизмов-хозяев наиболее часто используются Saccharomyces cerevisiae, или обычные пекарские дрожжи.

Однако в данном документе широко доступен и применим целый ряд других родов, видов и штаммов, такие как *Pichia*, например, *P. pastoris*, *Schizosaccharomyces pombe*; *Kluveromyces*, *Yarrowia*; *Candida*; *Trichoderma reesia*; *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces*, такие как *Schwanniomyces occidentalis*; и мицелиальные грибы, такие как, например, *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolyrocladium* и хозяева *Aspergillus*, такие как *A. nidulans* и *A. niger*.

[00382] Клетки-хозяева для экспрессии гликозилированных антигенсвязывающих белков могут быть получены из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Были идентифицированы многочисленные штаммы и варианты бакуловирусов и соответствующие перmissive клетки-хозяева, представляющие собой клетки насекомых, полученные из таких хозяев, как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombyx mori*. Различные штаммы вирусов для трансфекции таких клеток являются общедоступными, например, вариант L-1 для NPV *Autographa californica* и штамм Bm-5 для NPV *Bombyx mori*.

[00383] Клетки-хозяева, представляющие собой клетки позвоночных, также являются подходящими хозяевами, а рекомбинантное продуцирование антигенсвязывающих белков из таких клеток стало рутинной процедурой. Линии клеток млекопитающих, доступные в качестве хозяев для экспрессии, хорошо известны из уровня техники и включают без ограничения иммортализованные линии клеток, доступные из Американской коллекции типовых культур (ATCC), включая без ограничения клетки яичника китайского хомячка (CHO), включая клетки CHO-K1 (CCL61 в ATCC), DXB-11, DG-44 и клетки яичника китайского хомячка/-DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1980, 77: 4216); линию клеток почки обезьяны CV1, трансформированную с помощью SV40 (COS-7, CRL 1651 в ATCC); линию клеток почек эмбриона человека (клетки 293 или 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре (Graham et al., J. Gen Virol. 36: 59, 1977); клетки почек детенышей хомячков (ВНК, CCL 10 в ATCC); клетки Сертоли мыши (TM4, Mather, Biol.Reprod., 1980, 23:243-251); клетки почки обезьяны (CV1 CCL 70 в ATCC); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76, CRL-1587 в ATCC); клетки карциномы шейки матки человека (HELA, CCL 2 в ATCC); клетки почки собаки (MDCK, CCL 34 в ATCC); клетки печени крысы линии Buffalo (BRL 3A, CRL 1442 в ATCC); клетки легких человека (W138, CCL 75 в ATCC); клетки гепатомы человека (Hep G2, HB 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (MMT 060562, CCL51 в ATCC); клетки TRI (Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci., 1982, 383:44-68); клетки MRC 5 или клетки FS4; клетки миеломы млекопитающих и целый ряд других линий клеток. В определенных вариантах осуществления линии клеток можно выбрать посредством определения того, какие линии клеток характеризуются высокими уровнями экспрессии и конститутивно продуцируют антигенсвязывающие белки со свойствами связывания TREM2 человека. В другом варианте осуществления может быть выбрана линия клеток из линии дифференцировки В-клеток, которая не вырабатывает собственное антитело, но характеризуется способностью вырабатывать и секретировать гетерологичное антитело. В

некоторых вариантах осуществления клетки СНО являются предпочтительными клетками-хозяевами для экспрессии антигенсвязывающих белков-агонистов TREM2 по настоящему изобретению.

[00384] В различных вариантах осуществления введение и трансформация клетки-хозяина с помощью полинуклеотида по настоящему изобретению, такого как вектор экспрессии для экспрессии антигенсвязывающего белка, осуществляется с помощью способов, которые включают трансфекцию, инфекцию, соосаждение с фосфатом кальция, электропорацию, микроинъекцию, липофекцию, трансфекцию, опосредованную DEAE-декстраном, или другие известные методики. В некоторых вариантах осуществления выбор способа может зависеть от типа используемой клетки-хозяина. Подходящие способы описаны, например, в Sambrook *et al.*, 2001.

Экспрессия и выделение

[00385] В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид, кодирующий один или более компонентов антигенсвязывающих белков, описанных в данном документе (например, варибельные области, легкие цепи и тяжелые цепи), применяется для экспрессии представляющего интерес антигенсвязывающего белка. В некоторых вариантах осуществления способ экспрессии антигенсвязывающего белка включает культивирование клетки-хозяина в подходящей среде и условиях, свойственных экспрессии представляющего интерес белка.

[00386] Выбор типа среды и условий культивирования зависит от типа клетки-хозяина. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные среды для клеток-хозяев, представляющих собой клетки млекопитающих, в качестве примера и без ограничения включают среду Хэма F10 (Sigma), минимальную питательную среду (MEM, Sigma), RPMI-1640 (Sigma) и среду Игла, модифицированную по Дульбекко (DMEM, Sigma). В некоторых вариантах осуществления при необходимости среда может быть дополнена гормонами и/или другими факторами роста (такими как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), солями (такими как хлорид натрия, кальций, магний и фосфат), буферами (такими как HEPES), нуклеотидами (такими как аденозин и тимидин), антибиотиками (такими как лекарственное средство GentamycinTM), микроэлементами (определяемыми как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне) и глюкозой или эквивалентным источником энергии. В некоторых вариантах осуществления в качестве условий культивирования, таких как температура, pH, % CO₂ и т. п., могут использоваться условия, доступные и известные специалисту в данной области техники.

[00387] В некоторых вариантах осуществления экспрессируемый антигенсвязывающий белок выделяют и/или очищают из клетки-хозяина. В некоторых вариантах осуществления, в которых экспрессируемый белок присутствует в среде, среду, содержащую экспрессируемый белок, подвергают процедурам выделения. В некоторых вариантах осуществления, в которых антигенсвязывающий белок продуцируется внутриклеточно, клетки подвергают разрушению и на первой стадии твердые остатки, либо

клетки-хозяева, либо подвергнутые лизису фрагменты, удаляют, например, с помощью центрифугирования или ультрафильтрации. Впоследствии антигенсвязывающий белок может быть выделен и дополнительно очищен с помощью различных известных методик. Такие методики выделения включают аффинную хроматографию с применением белка А и сефарозы, эксклюзионную хроматографию, ионообменную хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, дифференциальную растворимость и т. п. (см., например, Fisher, Laboratory Techniques, в Biochemistry And Molecular Biology, Work and Burdon, eds., Elsevier (1980); Antibodies: A Laboratory Manual, Greenfield, E.A., ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2012); Coligan, et al., см. выше, разделы 2.7.1-2.7.12 и разделы 2.9.1-2.9.3; Barnes, et al., Purification of Immunoglobulin G (IgG), in Methods Mol. Biol., Vol. 10, pages 79-104, Humana Press (1992)).

[00388] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело может быть дополнительно очищено, что можно измерить по (1) весу белка, определенного с использованием метода Лоури; (2) в степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с использованием секвенатора с вращающейся чашкой; или (3) до гомогенности с помощью SDS-PAGE в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с использованием кумасси синего или предпочтительно окрашивания серебром. Очищенное антитело может составлять 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше или по меньшей мере 99% по весу, что определяют с помощью вышеуказанных способов.

Составы на основе антител

[00389] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая одно или несколько антител, активирующих TREM2, антител-агонистов TREM2 и антигенсвязывающих белков, раскрытых в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными веществами, солюбилизаторами, эмульгаторами, консервантами и/или адъювантами. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения жидкие, замороженные и лиофилизованные композиции. Термин «фармацевтически приемлемые» относится к молекулам, соединениям и композициям, которые являются нетоксичными для людей-реципиентов при используемых дозировках и концентрациях и/или не вызывают аллергических или нежелательных реакций при введении людям. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы для состава, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции. В таких вариантах осуществления подходящие материалы для состава включают без ограничения аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); противомикробные средства; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как борат, бикарбонат,

Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); объемобразующие средства (такие как маннит или глицин); хелатирующие средства (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)); комплексообразователи (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); наполнители; моносахариды; дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); окрашивающие, придающие вкус и разбавляющие средства; эмульгирующие средства; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); низкомолекулярные полипептиды; солеобразующие противоионы (такие как натрий); консерванты (такие как хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенетиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахароспирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие средства; поверхностно-активные вещества или смачивающие средства (такие как плуроники, PEG, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 80, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал); средства, повышающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); средства, повышающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит, сорбит); средства доставки; разбавители; вспомогательные вещества и/или фармацевтические адъюванты. Способы и подходящие материалы для составления молекул, предназначенных для терапевтического применения, известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

[00390] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит стандартный фармацевтический носитель, такой как стерильный фосфатно-солевой буферный раствор, бактериостатическую воду и т. п. Можно использовать различные водные носители, например, воду, забуференную воду, 0,4% солевой раствор, 0,3% раствор глицина и т. п., и можно включать другие белки для повышения стабильности, такие как альбумин, липопротеин, глобулин и т. д., подвергнутые умеренным химическим модификациям и т. п.

[00391] Иллюстративные концентрации антигенсвязывающих белков в составе могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, или от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, или от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл или в качестве альтернативы от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл. Водный состав на основе антигенсвязывающего белка может быть приготовлен в рН-забуференном растворе, например, при значении рН, находящемся в диапазоне от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,5, или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,5, или в качестве альтернативы составляющем приблизительно 5,0. Примеры буферов, которые являются подходящими для рН в пределах этого диапазона, включают ацетат (например, ацетат натрия), сукцинат (такой как сукцинат натрия),

глюконат, гистидин, цитрат и буферы на основе других органических кислот. Концентрация буфера может составлять от приблизительно 1 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 10 мМ до приблизительно 60 мМ, в зависимости, например, от буфера и требуемой изотоничности состава.

[00392] В состав может быть включено средство, регулирующее тоничность, которое также может стабилизировать антигенсвязывающий белок. Иллюстративные средства, регулирующие тоничность, включают полиолы, такие как маннит, сахарозу или трегалозу. Предпочтительно водная композиция является изотонической, хотя могут быть подходящими гипертонические или гипотонические растворы. Иллюстративные концентрации полиола в составе могут находиться в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 15% вес/об.

[00393] Поверхностно-активное вещество также может быть добавлено к составу на основе антигенсвязывающего белка для снижения агрегации составленного антигенсвязывающего белка и/или сведения к минимуму образования частиц в составе и/или снижения адсорбции. Иллюстративные поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 или полисорбат 80) или полксамеры (например, полксамер 188). Иллюстративные концентрации поверхностно-активного вещества могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,5%, или от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,2%, или в качестве альтернативы от приблизительно 0,004% до приблизительно 0,01% вес/об.

[00394] В одном варианте осуществления состав содержит определенные выше средства (т. е. антигенсвязывающий белок, буфер, полиол и поверхностно-активное вещество) и по сути не содержит одного или более консервантов, таких как бензиловый спирт, фенол, м-крезол, хлорбутанол и хлорид бензетония. В другом варианте осуществления в состав может быть включен консервант, например, в концентрациях, находящихся в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% или в качестве альтернативы от приблизительно 0,5% до приблизительно 1%. Один или более других фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или стабилизаторов, таких как описанные в REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company, могут быть включены в состав при условии, что они не оказывают нежелательного влияния на требуемые характеристики состава.

[00395] Терапевтические составы на основе антигенсвязывающего белка готовят для хранения путем смешивания антигенсвязывающего белка, характеризующегося требуемой степенью чистоты, с необязательными физиологически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы (например, фосфат, цитрат и другие органические

кислоты); антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту и метионин); консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехол, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные (например, содержащие менее приблизительно 10 остатков) полипептиды; белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); гидрофильные полимеры (например, поливинилпирролидон); аминокислоты (например, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин); моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу, мальтозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок) и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 или полисорбат 80); или поллоксамеры (например, поллоксамер 188); или полиэтиленгликоль (PEG).

[00396] В одном варианте осуществления подходящий состав по заявленному изобретению содержит изотонический буфер, такой как фосфатный, ацетатный или TRIS-буфер, в комбинации со средством, регулирующим тоничность, таким как полиол, сорбит, сахароза или хлорид натрия, которое обеспечивает регуляцию тоничности и стабилизацию. Одним примером такого средства, регулирующего тоничность, является 5% раствор сорбита или сахарозы. Кроме того, состав может необязательно содержать поверхностно-активное вещество в количестве от 0,01% до 0,02% вес/об., например, для предотвращения агрегации или улучшения стабильности. Значение pH состава может находиться в диапазоне от 4,5 до 6,5 или от 4,5 до 5,5. Другие иллюстративные описания фармацевтических составов для антигенсвязывающих белков можно найти в публикации заявки на патент США № 2003/0113316 и патенте США № 6171586, каждое из которых настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

[00397] Также рассматриваются суспензии и кристаллические формы антигенсвязывающих белков. Способы получения суспензий и кристаллических форм известны специалистам в данной области техники.

[00398] Составы, предназначенные для введения *in vivo*, должны быть стерильными. Композиции по настоящему изобретению можно стерилизовать с помощью традиционных общеизвестных методик стерилизации. Например, стерилизацию легко осуществить путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Полученные растворы могут быть упакованы для применения или профильтрованы в асептических условиях и лиофилизированы, при этом перед введением лиофилизированный препарат смешивается со стерильным раствором.

[00399] Процесс сублимационной сушки часто используют для стабилизации полипептидов для длительного хранения, в частности, когда полипептид является относительно нестабильным в жидких композициях. Цикл лиофилизации обычно состоит из трех стадий: замораживание, первичная сушка и вторичная сушка (см. Williams and Polli,

Journal of Parenteral Science and Technology, 1984, 38(2):48-59). На стадии замораживания раствор охлаждают до тех пор, пока он не будет достаточно заморожен. На этой стадии объемная вода в растворе образует лед. Лед возгоняется на стадии первичной сушки, которую проводят за счет снижения давления в камере ниже давления паров льда с использованием вакуума. Наконец, сорбированную или связанную воду удаляют на стадии вторичной сушки при сниженном давлении в камере и повышенной температуре полки. В данном процессе образуется материал, известный как лиофилизированная масса. Впоследствии массу можно разводить перед использованием.

[00400] Стандартная практика разведения лиофилизированного материала заключается в повторном добавлении некоторого объема чистой воды (обычно эквивалентного объему, удаляемому во время лиофилизации), хотя при получении фармацевтических препаратов для парентерального введения иногда используются разбавленные растворы антибактериальных средств (см. Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, Volume 18: 1311-1354, 1992).

[00401] Было отмечено, что вспомогательные вещества в некоторых случаях выступают в качестве стабилизаторов для продуктов сублимационной сушки (см. Carpenter *et al.*, Volume 74: 225-239, 1991). Например, известные вспомогательные вещества включают полиолы (включая маннит, сорбит и глицерин); сахара (включая глюкозу и сахарозу) и аминокислоты (включая аланин, глицин и глутаминовую кислоту).

[00402] Кроме того, полиолы и сахара также часто применяются для защиты полипептидов от повреждений, вызываемых замораживанием и сушкой, а также для повышения стабильности во время хранения в высушенном состоянии. В целом, сахара, в частности дисахариды, являются эффективными как в процессе сублимационной сушки, так и во время хранения. В качестве стабилизаторов лиофилизированных продуктов также известны другие классы молекул, в том числе моно- и дисахариды и полимеры, такие как PVP.

[00403] Фармацевтическая композиция и/или лекарственный препарат для инъекций могут представлять собой порошок, подходящий для разведения соответствующим раствором, как описано выше. Примеры включают без ограничения лиофилизированные, высушенные на роторном или распылительном оборудовании порошки, аморфные порошки, гранулы, осадки или твердые частицы. Составы для инъекций могут необязательно содержать стабилизаторы, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, модификаторы биодоступности и их комбинации.

[00404] Могут быть приготовлены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих антигенсвязывающий белок, при этом матрицы находятся в форме изделий, имеющих определенную форму, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США №

3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и γ -этил-L-глутамата, нерасщепляемый этилен-винилацетат, расщепляемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как Lupron Depot™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту. В то время как полимеры, такие как этилен-винилацетат и молочная кислота-гликолевая кислота, обеспечивают высвобождение молекул в течение более 100 дней, определенные гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. При длительном пребывании инкапсулированных полипептидов в организме они могут денатурировать или агрегировать под воздействием влаги при 37°C, что приводит к потере биологической активности и возможным изменениям иммуногенности. В зависимости от рассматриваемого механизма могут быть разработаны рациональные стратегии стабилизации. Например, если обнаружено, что механизм агрегации представляет собой образование межмолекулярной связи S-S посредством тиодисульфидного обмена, стабилизацию можно обеспечивать путем осуществления модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля содержания влаги, использования соответствующих добавок и разработки конкретных композиций полимерной матрицы.

[00405] Композиции по настоящему изобретению можно разрабатывать так, чтобы они были короткодействующими, быстро высвобождающимися, длительно действующими или замедленно высвобождающимися. Таким образом, фармацевтические составы также могут быть составлены для контролируемого высвобождения или для медленного высвобождения.

[00406] Конкретные дозировки могут быть скорректированы в зависимости от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и рациона субъекта, интервалов введения доз, путей введения, скорости экскреции и комбинаций лекарственных средств.

[00407] Антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2 по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, интратекальное, интрацеребральное, интрацеребровентрикулярное и интраназальное введение и, если требуется местное лечение, внутриочаговое введение. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрикожное или подкожное введение. Кроме того, антигенсвязывающий белок целесообразно вводить посредством пульсирующей инфузии, в частности, с уменьшающимися дозами антигенсвязывающего белка. Предпочтительно дозу вводят путем инъекций, наиболее предпочтительно внутривенных или подкожных инъекций, что зависит отчасти от того, является ли введение кратковременным или длительным. Предусмотрены и другие способы введения, включая местное, в частности чрескожное, чресслизистое, ректальное, пероральное или местное введение, например, через катетер, помещенный вблизи требуемого участка. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 по настоящему изобретению вводят внутривенно или подкожно в физиологическом растворе

в дозе, находящейся в диапазоне от 0,01 мг/кг до 100 мг/кг, при частоте, находящейся в диапазоне от ежедневной до еженедельной и ежемесячной (например, каждый день, через день, через два дня или 2, 3, 4, 5 или 6 раз в неделю), предпочтительно доза находится в диапазоне от 0,1 до 45 мг/кг, от 0,1 до 15 мг/кг или от 0,1 до 10 мг/кг при частоте, составляющей один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц.

[00408] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку посредством IV инфузии. В некоторых вариантах осуществления IV инфузия антитела к TREM2 продолжается вплоть до приблизительно 5 часов, вплоть до приблизительно 4 часов, вплоть до приблизительно 3 часов, вплоть до приблизительно 2 часов или вплоть до приблизительно 60 минут. В некоторых вариантах осуществления IV инфузия антитела к TREM2 продолжается от приблизительно 5 минут до приблизительно 5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2 часов или от приблизительно 5 минут до приблизительно 60 минут. В некоторых вариантах осуществления IV инфузия антитела к TREM2 продолжается приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 25 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 50 минут, приблизительно 55 минут, приблизительно 60 минут, приблизительно 70 минут, приблизительно 80 минут или приблизительно 90 минут.

[00409] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку в дозе, составляющей вплоть до приблизительно 200 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку в дозе, составляющей вплоть до приблизительно 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку в дозе, составляющей вплоть до приблизительно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку в дозе, составляющей от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 90 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку в дозе, составляющей приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 35 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 45 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 55 мг/кг или приблизительно 60 мг/кг.

[00410] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку 1, 2, 3 или 4 раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку 1, 2, 3 или 4 раза в месяц. В некоторых

вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку один раз в 1, 2, 3 или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку один раз в 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней или 14 дней. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку один раз в неделю.

[00411] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 в концентрации, составляющей приблизительно 300 мг/мл, приблизительно 250 мг/мл, приблизительно 200 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 160 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 120 мг/мл, приблизительно 110 мг/мл или приблизительно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 в концентрации, составляющей приблизительно 140 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту-человеку жидкого состава, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту-человеку жидкого состава, содержащего антитело к TREM2 в концентрации, составляющей приблизительно 140 мг/мл.

[00412] Антигенсвязывающие белки-агонисты TREM2, описанные в данном документе (например, моноклональные антитела-агонисты TREM2 и их связывающие фрагменты), применимы для предупреждения, лечения или облегчения состояния, ассоциированного с недостаточностью TREM2 или утратой биологической функции TREM2 у пациента, нуждающегося в этом. Используемый в данном документе термин «осуществление лечения» или «лечение» представляет собой вмешательство, осуществляемое с целью предупреждения развития или изменения патологии нарушения. Соответственно, «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Пациенты, нуждающиеся в лечении, включают тех, у которых уже диагностировано заболевание или состояние или которые страдают им, а также тех, у которых нарушение или состояние необходимо предупредить, таких как пациенты, которые входят в группу риска развития нарушения или состояния на

основании, например, генетических маркеров. «Лечение» включает любые признаки успеха в облегчении повреждения, патология или состояния, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как ослабление, ремиссия, ослабление симптомов или улучшение переносимости повреждения, патологии или состояния для пациента, замедление скорости дегенерации или упадка, обеспечение менее инвалидизирующей конечной точки дегенерации или улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах, включая результаты физикального осмотра, собственные сообщения пациента, когнитивные тесты, тесты двигательных функций, нейропсихиатрические обследования и/или психиатрическую оценку.

III. Агонисты TREM2 на основе малых молекул

[00413] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой агонист TREM2 на основе малой молекулы.

[00414] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой липидный лиганд TREM2. В некоторых вариантах осуществления липидный лиганд TREM2 выбран из 1-пальмитоил-2-(5'-оксовалероил)-sn-глицеро-3-фосфохолина (POVPC), 2-арахидоноилглицерина (2-AG), 7-кетохолестерина (7-KC), 24(S)гидроксихолестерина (24OH), 25(S)гидроксихолестерина (25OH), 27-гидроксихолестерина (27OH), ацилкарнитина (AC), алкилацилглицерофосфохолина (PAF), а-галактозилцерамида (KRN7000), бис(моноацилглицеро)фосфата (BMP), кардиолипина (CL), церамида, церамид-1-фосфата (C1P), сложного эфира холестерина (CE), фосфата холестерина (CP), диацилглицерина 34: 1 (DG 34:1), диацилглицерина 38:4 (DG 38:4), диацилглицеринпирофосфата (DGPP), дигидроцерамида (DhCer), дигидросфингомиелина (DhSM), фосфатидилхолина с простой эфирной связью (PCe), свободного холестерина (FC), галактозилцерамида (GalCer), галактозилсфингозина (GalSo), ганглиозида GM1, ганглиозида GM3, глюкозилсфингозина (GlcSo), сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS), Kdo2-липиды А (KLA), лактозилцерамида (LacCer), лизоалкилацилглицерофосфохолина (LPAF), лизофосфатидной кислоты (LPA), лизофосфатидилхолина (LPC), лизофосфатидилэтаноламина (LPE), лизофосфатидилглицерина (LPG), лизофосфатидилинозита (LPI), лизосфингомиелина (LSM), лизофосфатидилсерина (LPS), N-ацилфосфатидилэтаноламина (NAPE), N-ацилсерина (NSer), окисленного фосфатидилхолина (oxPC), пальмитиновой кислоты, связанной с 9-гидроксистеариновой кислотой (PAHSA), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилэтанола (PEtOH), фосфатидной кислоты (PA), фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилинозита (PI), фосфатидилсерина (PS), сфинганина, сфинганин-1-фосфата (SalP), сфингомиелина (SM), сфингозина, сфингозин-1-фосфата (SolP) или сульфатида или их соли.

[00415] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой липополисахарид.

[00416] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой

малую молекулу, раскрытую в публикации PCT-заявки WO2019/079529, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой тирфостин AG 538, AC1NS458, IN1040, бутеин, оканин, AGL 2263, GB19, GB16, GB20, GB17, GB18, GB21, GB22, GB27, GB44, GB42, GB2, 4,4'-дигидроксихалкон или 3,4-дигидроксибензофенон или производное или соль любого из вышеупомянутого.

[00417] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой малую молекулу, идентифицированную с помощью способа, раскрытого в публикации PCT-заявки WO 2019/079529. В некоторых вариантах осуществления агониста TREM2 на основе малой молекулы идентифицируют путем нанесения низкомолекулярного соединения на клетку-хозяина, экспрессирующую TREM2 и белок, связывающий тирозинкиназу (TYROBP), где клетка-хозяин содержит синтетическую последовательность, содержащую элемент, отвечающий на NFAT, и нуклеотидную последовательность, кодирующую репортер, и измерения сигнала, испускаемого репортером.

[00418] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой малую молекулу, описанную в публикации PCT-заявки WO2021/226135 или WO2021/226629.

[00419] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой соединение-агонист TREM2, содержащее бициклическое ядро. В некоторых вариантах осуществления бициклическое ядро представляет собой 10-членное гетероарильное ядро. В некоторых вариантах осуществления соединение-агонист TREM2 содержит 10-членное гетероарильное ядро, содержащее 1-4 атома азота в виде части кольцевой структуры ядра. В некоторых вариантах осуществления соединение-агонист TREM2 содержит 10-членное гетероарильное ядро, содержащее 3 или 4 группы заместителей.

IV. Другие агонисты TREM2

[00420] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой белок теплового шока 60 (HSP60).

[00421] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой апополипротеин E (ApoE).

V. Фармацевтически приемлемые композиции

[00422] В некоторых вариантах осуществления активирующее TREM2 антитело или малая молекула, раскрытые в данном документе, составлены в виде композиции для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции.

[00423] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среда-носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или среде-носителю, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или среды-носители, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки

сыворотки крови, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00424] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения по настоящему изобретению, которое при введении реципиенту способно непосредственно или опосредованно обеспечивать соединение по настоящему изобретению или его активному как ингибитор метаболиту или остатку.

[00425] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Используемый в данном документе термин «парентеральный» включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекцию или инфузии. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными из уровня техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может находиться в виде стерильных инъекционных раствора или суспензии в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение к этому, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла.

[00426] Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимы при приготовлении инъекционных препаратов, также как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в форме их полиоксиэтилированных производных. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие средства, которые

обычно используются при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые обычно используются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут применяться для целей составления.

[00427] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая без ограничения капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в форме капсулы применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если водные суспензии требуются для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также могут быть добавлены некоторые подслащивающие, ароматизирующие или красящие средства.

[00428] В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания средства с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет расплавляться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00429] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить местно, особенно если мишень для лечения включает области или органы, легко доступные при местном применении, включая заболевания глаза, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко получить для каждой из этих областей или органов.

[00430] В случае нижних отделов кишечного тракта местное нанесение может осуществляться с помощью состава для ректальных суппозиториев (см. выше) или подходящих состава для клизмы. Также могут быть применяться трансдермальные пластыри для местного применения.

[00431] В случае местного применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы представленные фармацевтически приемлемые

композиции могут быть составлены в подходящем лосьоне или креме, содержащем активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00432] В случае офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе со скорректированным значением pH или в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе со скорректированным значением pH, как с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, так и без него. В качестве альтернативы в случае офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

[00433] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области получения фармацевтического состава, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих средств.

[00434] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению составляют для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению вводят с пищей.

[00435] В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению составляют для внутривенного (IV) введения.

[00436] Количества соединений по настоящему изобретению, которое можно объединять с материалами-носителями для получения композиции в виде одной лекарственной формы, будут варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина, конкретного способа введения. Предпочтительно представленные композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, могла вводиться дозировка ингибитора, составляющая от 0,01 до 100 мг/кг веса тела/день.

[00437] Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных

средств, решение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[00438] Все свойства каждого из аспектов настоящего изобретения применимы ко всем другим аспектам с учетом необходимых изменений. Каждая из ссылок, упомянутых в данном документе, включая, помимо прочего, патенты, заявки на патент и журнальные статьи, включена в данный документ посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена во всей своей полноте.

[00439] Чтобы настоящее изобретение, описанное в данном документе, можно было понять более полно, представлены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

Общие процедуры

Протокол дифференцировки микроглии

[00440] Дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток (PSC) индуцируют с помощью изготовленной по заказу среды mTeSR (STEMCELL Technologies®), содержащей 80 нг/мл BMP4. В день 4 клетки индуцируют с помощью 25 нг/мл основного фактора роста фибробластов, 100 нг/мл фактора стволовых клеток (SCF) и 80 нг/мл фактора роста эндотелия сосудов в StemPro-34 SFM (с 2 mM GutaMAX, Life Technologies). Спустя два дня среду обогащают с помощью 50 нг/мл SCF, 50 нг/мл IL-3, 5 нг/мл тромбopoэтина, 50 нг/мл макрофагального CSF (M-CSF) и 50 нг/мл Flt3l, а начиная с дня 14, с помощью 50 нг/мл M-CSF, 50 нг/мл Flt3l и 25 нг/мл GM-CSF. От дня 25 до дня 50 CD14+ или CD14+CX3CR1+ предшественники выделяют и высевают на чашки, обработанные для выращивания тканевой культуры, или на пластиковые покровные стекла Thermanox (все от Thermo Fisher Scientific) в среде для микроглии (RPMI-1640 [Life Technologies] с 2 mM GlutaMAX-I, 10 нг/мл GM-CSF и 100 нг/мл IL-34). Среда восполняют каждые 3-4 дня в течение по меньшей мере 2 недель.

Получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) из первичных фибробластов от здоровых доноров, фибробластов от пациентов с аденомиелонейропатией (AMN) и детской церебральной ALD (cALD)

[00441] Получают культуры клеток фибробластов от здоровых индивидуумов (AG01439, индивидуум мужского пола в возрасте 3 дней), пациентов с аденомиелонейропатией (AMN) (GM 07530, индивидуум мужского пола в возрасте 26 лет) и cALD (GM04934, индивидуум мужского пола в возрасте 7 лет с аномалией VLCFA и клиническим проявлением X-ALD). Также получают линию контрольных клеток iPSC человека ATCC-DYR0100. Фибробласты культивируют в DMEM с 10% FBS, 2 mM L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина при 37°C с 5% CO₂.

[00442] Клетки фибробластов, высеванные из расчета 0,2 × 10⁶ клеток/лунка в 6-луночный планшет в среде для фибробластов (DMEM+10% FBS), трансдуцируют с

помощью шести лентивирусных векторов, разработанных для доставки последовательностей кДНК OCT4, SOX2, c-MYC, KLF4, Nanog и Lin28 человека. На следующий день к клеткам добавляют свежую среду для фибробластов через 24 часа после трансдукции. Через 48 часов после трансдукции среду заменяют на половину среды E8 и половину среды для фибробластов. Когда клетки достигают приблизительно 60% конфлюентности, их переносят в 10-см планшеты, покрытые матригелем (одна лунка 6-луночного планшета в одну 10-см чашку), в среде E8 (StemCell Technologies) и среду заменяют ежедневно. От дня 15 до дня 30 культивирования отдельные клоны hiPS отбирают вручную с использованием стереомикроскопа Leica. Каждый клон hiPS размножают и определяют его характеристики в отношении экспрессии Oct4 и Tra-1-60 с помощью иммунофлуоресценции. iPSC культивируют на покрытом матригелем (BD-Biosciences) планшете в среде для iPSC (среда mTeSR от Stemcell Technologies, Ванкувер, Канада), и среду меняют ежедневно до тех пор, пока клетки не будут готовы к пассажу.

Анализ и способы определения характеристик микроглии

[00443] Микроглию анализируют с использованием проточной цитометрии, иммуногистохимии и процедур количественной оценки клеток, таких как описанные Masuda et al. (Masuda *et al.*, Nature. 2019; 566: 388-394).

Протоколы выделения макрофагов, полученных из моноцитов

[00444] Макрофаги, полученные из моноцитов (MDM), получают из PBMC, собранных у пациентов с адреномиелонейропатией (AMN) или cALD, и выделяют посредством разделения с использованием магнитных гранул и дифференцировки в макрофаги, как сообщалось в Jin, et al. J Vis Exp. 2016; (112): 54244. CD14+ моноциты собирают для использования в примерах, описанных ниже.

Пример 1. Эффекты агонистов TREM2 в отношении микроглии после стимуляции с помощью VLCFA.

Концептуальная основа

[00445] Насыщенные жирные кислоты с очень длинной цепью (VLCFA; $\geq C22:0$) накапливаются в микроглии пациентов, страдающих X-сцепленной аденолейкодистрофией (X-ALD, OMIM 300100), тяжелым наследственным нейродегенеративным заболеванием, обусловленным нарушением функций пероксисом. В предыдущих исследованиях анализировали развитие X-ALD у людей и в моделях животных с нокаутом гена. Однако токсический эффект VLCFA, приводящий к тяжелым симптомам с прогрессирующей и многоочаговой демиелинизацией, надпочечниковой недостаточностью и воспалением, до сих пор остается непонятным. Для понимания токсических эффектов VLCFA в головном мозге, нервные клетки подвергают воздействию VLCFA и анализируют эффекты. Олигодендроциты и астроциты, простимулированные с помощью докозановой (C22:0), тетракозановой (C24:0) и гексакозановой (C26:0) кислот, погибают в течение 24 ч. Индуцированная VLCFA деполяризация митохондрий *in situ* и повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ во всех трех типах клеток головного мозга предоставляют признаки механизма токсичности VLCFA. VLCFA в наибольшей степени

воздействуют на миелинпродуцирующие олигодендроциты. В выделенных митохондриях VLCFA оказывают вредное действие, воздействуя на внутреннюю митохондриальную мембрану и содействуя изменению проницаемости. Не намереваясь ограничиваться какой-либо конкретной теорией, можно обоснованно заключить, что сильная токсическая активность VLCFA обусловлена очень сильными физиологическими эффектами для клетки из-за митохондриальной дисфункции и нарушения регуляции Ca²⁺. Это свидетельствует о митохондриальных механизмах гибели клеток при нейродегенеративных заболеваниях с дефектами пероксисом и последующим накоплением VLCFA. Лечение с помощью агониста TREM2 устраняет по меньшей мере некоторые вредные эффекты накопления VLCFA в микроглии, путем предотвращения апоптоза и активации фагоцитарных механизмов для удаления миелиновых остатков, чтобы уменьшить воспаление вблизи аксонопатии.

Эксперименты

[00446] Микроглию, полученную от здорового пациента, высевают в 96-луночные микротитровальные планшеты. Каждая лунка также содержит либо агонист TREM2 (например, агонист на основе антитела к TREM2 или агонист TREM2 на основе малой молекулы), либо контрольное соединение (например, IgG изотипического контроля в качестве контрольного антитела или DMSO в качестве контрольной малой молекулы). В иллюстративном способе иммобилизованный агонист TREM2 на основе антитела применяют в тестовых лунках из расчета 10 мкг/лунка, а изотипический контроль вносят в контрольные лунки из расчета 10 мкг/лунка. В другом иллюстративном способе в тестовых лунках применяют солюбилизованный агонист TREM2 на основе антитела или малой молекулы. Клетки поддерживают в среде для культивирования, содержащей CSF1 (50 нг/мл), в течение 2 дней перед добавлением VLCFA (например, C26:0, C24:0, C22:0 добавляют в среду для культивирования в концентрации 10-20 мкМ; Hein *et al.*, Human Molecular Genetics. 2008; 17: 1750-176). Через 24 ч после стимуляции с помощью VLCFA лунки анализируют под микроскопом при иммуногистохимическом окрашивании, например, при окрашивании в отношении Iba1, P2YR12 или других маркеров поверхности миелоидных клеток, окрашивания в отношении каспаз, которые указывают на клеточный апоптоз, и в отношении числа жизнеспособных клеток, а также в отношении клеточной морфологии. Другие лунки микротитровального планшета можно обрабатывать буфером для лизиса, чтобы собрать мРНК для анализа с помощью qPCR в отношении маркеров миелоидного фенотипа, таких как гомеостатические или активированные состояния клеток (Keren-Shaul *et al.*, Cell. 2017; 169: 1276-1290; Decskowska *et al.*, Cell. 2018; 173:1073-1081). Другие лунки микротитровального планшета можно анализировать в отношении общей гибели клеток путем измерения уровней лактатдегидрогеназы, показателя клеточного лизиса, в супернатанте культуры (Hein *et al.*, Human Molecular Genetics. 2008; 17: 1750-176). Этот эксперимент можно модифицировать для измерения кинетики фенотипического перехода после пилотного эксперимента, описанного выше, путем анализа изменений с течением времени и при различных дозах VGL101, чтобы понять зависимость восстановления от дозы. Кроме того, для отслеживания морфологических изменений в

режиме реального времени можно использовать способ мониторинга клеточных культур Incucyte.

[00447] Описанные выше эксперименты также повторяют с использованием вместо микроглии макрофагов, полученных из моноцитов.

Пример 2. Эффекты агонистов TREM2 в отношении микроглии с дисфункцией ABCD1.

Концептуальная основа

[00448] Микроглия, полученная от пациентов, страдающих сALD, как, например, путем дифференцировки iPSC пациента или моноцитов пациента, имеет транскрипционные и биохимические сигнатуры, отличные от таковых микроглии, полученной от здорового донора, например, потенциально обогащенные в отношении микроглии, ассоциированной с заболеванием (DAM). Обработка микроглии, полученной от пациентов с сALD, с помощью VLCFA *in vitro* будет вызывать токсические и провоспалительные эффекты вследствие накопления жирных кислот из-за метаболизма, опосредованного дисфункциональными пероксисомами. Микроглия при сALD также может автономно накапливать VLCFA без внеклеточной стимуляции. Восстановление от цитотоксичности и воспалительного состояния при обработке агонистами TREM2 во время стимуляции с помощью VLCFA можно охарактеризовать с помощью транскрипционного и биохимического анализов.

Эксперименты

[00449] iPSC или микроглию, полученную из моноцитов, которые были получены от пациентов, страдающих дисфункцией ABCD1, такой как сALD или AMN, высевают в 96-луночные микротитровальные планшеты. Каждая лунка также содержит либо агонист TREM2 (например, агонист на основе антитела к TREM2 или агонист TREM2 на основе малой молекулы), либо контрольное соединение (например, IgG изотипического контроля в качестве контрольного антитела или DMSO в качестве контрольной малой молекулы). В иллюстративном способе иммобилизованный агонист TREM2 на основе антитела применяют в тестовых лунках из расчета 10 мкг/лунка, а изотипический контроль вносят в контрольные лунки из расчета 10 мкг/лунка. В другом иллюстративном способе в тестовых лунках применяют солюбилизованный агонист TREM2 на основе антитела или малой молекулы. Клетки поддерживают в среде для культивирования, содержащей CSF1 (50 нг/мл), в течение 2 дней перед добавлением VLCFA (например, C26:0, C24:0, C22:0 добавляют в среду для культивирования в концентрации 10-20 мкМ; Hein *et al.*, Human Molecular Genetics. 2008; 17: 1750-176). В выбранные лунки вместо VLCFA добавляют среду-носитель. Через 24 ч после стимуляции лунки анализируют под микроскопом при иммуногистохимическом окрашивании, например, при окрашивании в отношении Iba1, PYR12 или других маркеров поверхности миелоидных клеток, окрашивания в отношении каспаз, которые указывают на клеточный апоптоз, и в отношении числа жизнеспособных клеток, а также в отношении клеточной морфологии. Другие лунки микротитровального планшета можно обрабатывать буфером для лизиса, чтобы собрать мРНК для анализа с

помощью qPCR в отношении маркеров миелоидного фенотипа, таких как гомеостатические или активированные состояния клеток (Keren-Shaul *et al.*, Cell. 2017; 169: 1276-1290; Decskowska *et al.*, Cell. 2018; 173:1073-1081). Другие лунки микротитровального планшета можно анализировать в отношении общей гибели клеток путем измерения уровней лактатдегидрогеназы, показателя клеточного лизиса, в супернатанте культуры (Hein *et al.*, Human Molecular Genetics. 2008; 17: 1750-176). Этот эксперимент можно модифицировать для измерения кинетики фенотипического перехода после пилотного эксперимента, описанного выше, путем анализа изменений с течением времени и при различных дозах VLCFA или VGL101, чтобы понять зависимость восстановления от дозы. Кроме того, для отслеживания морфологических изменений в режиме реального времени можно использовать способ мониторинга клеточных культур Incucyte.

[00450] Описанные выше эксперименты также повторяют с использованием вместо iPSC или микроглии макрофагов, полученных из моноцитов. Вышеупомянутые эксперименты также можно повторить, при этом стимуляцию с помощью VLCFA заменяют альтернативными добавками, о которых известно, что они вызывают повышенное накопление VLCFA в микроглии при cALD. Например, вместо VLCFA в лунки можно добавлять остатки миелина или липиды.

Пример 3. Легкая цепь нейрофиламента в качестве биомаркера для отслеживания эффективности лечения x-ALD

[00451] Мониторинг сыворотки крови от пациентов с x-ALD в отношении уровней легкой цепи нейрофиламента (NfL) с целью отбора пациентов для лечения и мониторинга эффективности лечения будут проводить следующим образом. Сыворотку крови собирают у пациентов в различные моменты времени, как требуется для применения. Сыворотку крови хранят в аликвотах образцов при температуре -80°C. При подготовке к анализу образцы размораживают на льду. Показатель содержания NfL определяют с применением анализа, проводимого на приборе Simoa® HD-1 (QUANTERIX), с использованием двухстадийного протокола анализа Neat 2.0; 100 мкл образца или калибратора (разбавитель: Tris-забуференный солевой раствор [TBS], 0,1% Tween 20, 1% сухого молока, 400 мкг/мл Heteroblock [Omega Biologicals, Боземан, Монтана, США]), 25 мкл конъюгированных гранул (разбавитель: TBS, 0,1% Tween 20, 1% сухого молока, 300 мкг/мл Heteroblock) и 20 мкл mAB 2:1 (0,1 мкг/мл; разбавитель: TBS, 0,1% Tween 20, 1% сухого молока, 300 мкг/мл Heteroblock) инкубируют в течение 47 периодов (1 период=45 секунд). После промывки добавляют 100 мкл б-галактозидазы, конъюгированной со стрептавидином (150 пМ; Quanterix), с последующей инкубацией в течение 7 периодов и промывкой. Перед измерением добавляют 25 мкл резорурфин-б-D-галактопиранозида (QUANTERIX). Калибраторы (чистые) и образцы (сыворотка крови: разведение 1:4) измеряют в двух повторностях. Бычий лиофилизированный NfL получают от UmanDiagnostics. Концентрация калибраторов находилась в диапазоне от 0 до 2000 пг/мл для измерений сыворотки крови и от 0 до 10000 пг/мл для CSF. Серии подготовленных калибраторов хранят при температуре -80°C. Конечные уровни NfL, измеренные с помощью описанного

выше способа, используют как для содействия отбору пациентов для лечения агонистом TREM2, так и для определения ответа на лечение агонистом TREM2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или нарушения, вызванных и/или ассоциированных с дисфункцией АТФ-связывающего кассетного транспортера 1 (ABCD1), у пациента-человека, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества агониста триггерного рецептора 2, экспрессируемого на миелоидных клетках (TREM2).

2. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение выбраны из X-сцепленной аденолейкодистрофии (x-ALD), глобоидно-клеточной лейкодистрофии, метахроматической лейкодистрофии (MLD), церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), болезни Александра, синдрома тремора/атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой (FXTAS), аутосомно-доминантной лейкодистрофии с началом во взрослом возрасте (ADLD) и X-сцепленной болезни Шарко-Мари-Тута (CMTX).

3. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение выбраны из болезни Насу-Хакола, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, бокового амиотрофического склероза (ALS) или болезни Паркинсона; при этом у пациента наблюдается дисфункция ABCD1 и/или имеется мутация в гене, влияющая на функцию ABCD1.

4. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение представляют собой x-ALD.

5. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение представляют собой болезнь Аддисона, при этом было обнаружено, что у пациента имеется мутация в одном или более генах ABCD1, влияющая на функцию ABCD1.

6. Способ по п. 1, где введение агониста TREM2 обеспечивает повышение уровня функции микроглии у пациента.

7. Способ по п. 1, где агонист TREM2 активирует передачу сигнала TREM2/DAP12 в миелоидных клетках.

8. Способ по п. 1, где агонист TREM2 активирует, индуцирует, активизирует, стимулирует или иным образом повышает одну или более форм активности TREM2, выбранных из (а) связывания TREM2 с DAP12; связывания DAP12 с TREM2; фосфорилирования TREM2; фосфорилирования DAP12; (б) активации PI3K; (с) обеспечения повышенных уровней растворимой формы TREM2 (sTREM2);

(d) обеспечения повышенных уровней растворимой формы CSF1R (sCSF1R); (е) обеспечения повышенной экспрессии одного или более провоспалительных медиаторов, выбранных из группы, состоящей из IL-12p70, IL-4, IL-6 и IL-10; (f) обеспечения сниженной экспрессии одного или более провоспалительных медиаторов, выбранных из группы, состоящей из IFN-a4, IFN-b, IL-6, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-1β, TNF, TNF-α, IL-10, IL-8, CRP, членов семейств хемокиновых белков, относящихся к TGF-бета, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP;

(g) обеспечения повышенной экспрессии одного или более хемокинов, выбранных из группы, состоящей из CCL2, CCL4, CXCL10, CCL3 и CST7; (h) обеспечения сниженной

экспрессии TNF- α , IL-6 или обоих из них; фосфорилирования регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK); обеспечения повышенной экспрессии С-С-хемокинового рецептора 7 (CCR7); (i) индуцирования хемотаксиса микроглиальных клеток по отношению к клеткам, экспрессирующим CCL19 и CCL21; (j) повышения, нормализации способности дендритных клеток, происходящих из костного мозга, индуцировать пролиферацию антигенспецифических Т-клеток или и того и другого;

(k) индуцирования продуцирования остеокластов, обеспечения повышенной скорости остеокластогенеза или и того и другого; повышения выживаемости и/или функции одного или более из дендритных клеток, макрофагов, микроглиальных клеток, макрофагов М1 и/или микроглиальных клеток, активированных макрофагов М1 и/или микроглиальных клеток, макрофагов М2 и/или микроглиальных клеток, моноцитов, остеокластов, клеток Лангерганса кожи и клеток Купфера; (l) индуцирования одного или более типов клиренса, выбранных из группы, состоящей из клиренса апоптозных нейронов, клиренса дебриса нервной ткани, клиренса дебриса ткани, отличной от нервной, клиренса бактерий или других инородных тел, клиренса вызывающих заболевание белков, клиренса вызывающих заболевание пептидов и клиренса вызывающих заболевание нуклеиновых кислот; (m) индуцирования фагоцитоза одного или более из апоптозных нейронов, дебриса нервной ткани, дебриса ткани, отличной от нервной, бактерий, других инородных тел, вызывающих заболевание белков, вызывающих заболевание пептидов или вызывающих заболевание нуклеиновых кислот; нормализации нарушенной экспрессии TREM2/DAP12-зависимых генов; (n) рекрутинга Syk, ZAP70 или обоих из них к комплексу TREM2/DAP12; фосфорилирования Syk; обеспечения повышенной экспрессии CD83 и/или CD86 на дендритных клетках, макрофагах, моноцитах и/или клетках микроглии; (o) обеспечения сниженной секреции одного или более воспалительных цитокинов, выбранных из группы, состоящей из TNF- α , IL-10, IL-6, MCP-1, IFN- α 4, IFN- β , IL-1 β , IL-8, CRP, членов семейства хемокиновых белков, относящихся к TGF-бета, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP; (p) обеспечения сниженной экспрессии одного или более воспалительных рецепторов; повышения фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в условиях сниженных уровней MCSF; (q) понижения фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в присутствии нормальных уровней MCSF; повышения активности одного или более TREM2-зависимых генов;

(r) обеспечения повышенных уровней одного или более из CSF1, CSF2 и IL-34 или (s) любой их комбинации.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где агонист TREM2 представляет собой антигенсвязывающий белок или антитело или их антигенсвязывающий фрагмент.

10. Способ по п. 9, где агонист TREM2 представляет собой моноклональное антитело.

11. Способ по п. 9, где агонист TREM2 представляет собой гуманизованное

антитело.

12. Способ по п. 9, где агонист TREM2 представляет собой человеческое антитело.
13. Способ по любому из пп. 7-12, где агонист TREM2 представляет собой антитело, которое специфично связывается с полипептидом под SEQ ID NO: 1.
14. Способ по п. 13, где антитело специфично связывается с полипептидом, представленным аминокислотными остатками 19-174 из SEQ ID NO: 1.
15. Способ по п. 13, где антитело специфично связывается с полипептидом, представленным аминокислотными остатками 19-140 из SEQ ID NO: 1.
16. Способ по любому из пп. 7-15, где агонист TREM2 представляет собой антитело, содержащее переменную область легкой цепи, характеризующуюся CDRL1, CDRL2 и CDRL3, выбранными из **таблиц EX1 и A10**, и переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся CDRH1, CDRH2 и CDRH3, выбранными из **таблиц EX2 и A11**.
17. Способ по п. 16, где агонист TREM2 представляет собой антитело, характеризующееся CDRL1, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-18; CDRL2, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19-30; CDRL3, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 31-45; CDRH1, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 77-86; CDRH2, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 87-94; и CDRH3, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 95-109.
18. Способ по п. 16, где агонист TREM2 представляет собой антитело, содержащее (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 8, 22 и 35 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 77, 368 и 98 соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 16, 369 и 370 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 85, 371 и 107 соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 10, 23 и 372 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 81, 373 и 374 соответственно; или (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 17, 29 и 44 соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательности под SEQ ID NO: 86, 94 и 375 соответственно.
19. Способ по любому из пп. 9-15, где агонист TREM2 представляет собой антитело, содержащее переменную область легкой цепи, выбранную из **таблиц EX1 или A14**, и переменную область тяжелой цепи, выбранную из **таблиц EX2 и A15**.
20. Способ по п. 19, где антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126.
21. Способ по п. 19, где антигенсвязывающий белок-агонист TREM2 содержит (a) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 326, и переменную область тяжелой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327; (b) вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 328, и вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329; (c) вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 330, и вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 331; или (d) вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 332, и вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 333.

22. Способ по п. 1, где агонист TREM2 представляет собой агонист TREM2 на основе малой молекулы.

23. Способ по п. 22, где агонист TREM2 представляет собой липидный лиганд TREM2.

24. Способ по п. 23, где агонист TREM2 выбран из 1-пальмитоил-2-(5'-оксовалероил)-sn-глицеро-3-фосфохолина (POVPC), 2-арахидоноилглицерина (2-AG), 7-кетохолестерина (7-KC), 24(S)гидроксихолестерина (24OH), 25(S)гидроксихолестерина (25OH), 27-гидроксихолестерина (27OH), ацилкарнитина (AC), алкилацилглицерофосфохолина (PAF), α -галактозилцерамида (KRN7000), бис(моноацилглицеро)фосфата (BMP), кардиолипина (CL), церамида, церамид-1-фосфата (C1P), сложного холестерилового эфира (CE), фосфата холестерина (CP), диацилглицерина 34: 1 (DG 34:1), диацилглицерина 38:4 (DG 38:4), диацилглицеринпирофосфата (DGPP), дигидроцерамида (DhCer), дигидросфингомиелина (DhSM), фосфатидилхолина с простой эфирной связью (PCe), свободного холестерина (FC), галактозилцерамида (GalCer), галактозилсфингозина (GalSo), ганглиозида GM1, ганглиозида GM3, глюкозилсфингозина (GlcSo), сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS), Kdo2-липид А (KLA), лактозилцерамида (LacCer), лизоалкилацилглицерофосфохолина (LPAF), лизофосфатидной кислоты (LPA), лизофосфатидилхолина (LPC), лизофосфатидилэтаноламина (LPE), лизофосфатидилглицерина (LPG), лизофосфатидилинозита (LPI), лизосфингомиелина (LSM), лизофосфатидилсерина (LPS), N-ацилфосфатидилэтаноламина (NAPE), N-ацилсерина (NSer), окисленного фосфатидилхолина (oxPC), пальмитиновой кислоты, связанной с 9-гидроксистеариновой кислотой (PAHSA), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилэтанола (PEtOH), фосфатидной кислоты (PA), фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилинозита (PI), фосфатидилсерина (PS), сфинганина, сфинганин-1-фосфата (SalP), сфингомиелина (SM), сфингозина, сфингозин-1-фосфата (SolP) или сульфатида или их соли.

25. Способ по п. 23, где агонист TREM2 представляет собой липополисахарид.

26. Способ по п. 22, где агонист TREM2 выбран из тирфостина AG 538, AC1NS458, IN1040, бутеина, оканина, AGL 2263, GB19, GB16, GB20, GB17, GB18, GB21, GB22, GB27, GB44, GB42, GB2, 4,4'-дигидроксихалкона или 3,4-дигидроксибензофенона или их соли.

27. Способ по п. 1, где агонист TREM2 представляет собой белок теплового шока 60 (HPS60).

28. Способ по п. 1, где агонист TREM2 представляет собой апополипротеин E (ApoE).

По доверенности