(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 045983 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.24

(21) Номер заявки
202190609

(22) Дата подачи заявки
2019.09.26

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

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ HLA-G, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ HLA-G, И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ HLA-G

(31) **62/737,666**
(32) **2018.09.27**
(33) **US**
(43) **2021.08.17**
(86) **PCT/US2019/053158**
(87) **WO 2020/069133 2020.04.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТИЗОНА ТЕРАПЬЮТИКС (US)

(72) Изобретатель:
Бирс Кортни, Корбин Джон, Ходжес Дуг, Моэста Ахим, Сорос Ванесса, Видбум Пол Фредрик, Варфилд Джозеф Роберт (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2018091580
WO-A1-2017207775
AIFEN LIN ET AL.: "Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) Expression in Cancers: Roles in Immune Evasion, Metastasis and Target for Therapy", MOLECULAR MEDICINE, vol. 21, no. 1, 1 January 2015 (2015-01-01), page 1, XP055365402, WASHINGTON, DC; US, ISSN: 1076-1551, DOI:10.2119/molmed.2015.00083, the whole document, in particular page 788, middle column-page 789, left-hand column, first paragraph; figure 3

(57) Согласно изобретению предложены антитела, которые избирательно связываются с HLA-G, и композиции, содержащие указанные антитела. Также предложены способы применения указанных антител, такие как способы терапии и диагностики.

045983 B1

045983 B1

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/737666, поданной 27 сентября 2018 г., которая полностью включена посредством ссылки в настоящий документ.

Область техники

Согласно настоящему изобретению предложены антитела, обладающие специфичностью связывания в отношении HLA-G, и композиции, содержащие указанные антитела, в том числе фармацевтические композиции, диагностические композиции и наборы. Также предложены способы применения антител против HLA-G в терапевтических и диагностических целях.

Уровень техники

Антиген тканевой совместимости класса I G, HLA-G, также известный как лейкоцитарный антиген G человека (HLA-G), представляет собой белок, который у человека кодирует ген HLA-G. HLA-G принадлежит к неклассическим паралогам тяжелых цепей HLA класса I. HLA-G представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой цепи и легкой цепи (бета-2-микроглобулин). Существуют мембраносвязанные и растворимые формы HLA-G.

HLA-G в норме экспрессируется в трансплацентарном барьере и других иммунологически привилегированных сайтах. HLA-G может играть роль в иммунотолерантности при беременности, поскольку он экспрессируется в плаценте вневорсинчатыми трофобластными клетками, в то время как классические гены MHC класса I (HLA-A и HLA-B) не экспрессируются. Так как впервые HLA-G был идентифицирован в образцах плаценты, во многих исследованиях оценивалась его роль при расстройствах беременности, таких как преэклампсия и привычное невынашивание беременности. См. источник: Michita, Rafael Tomoyaet al., Human Immunology. 2016, 77 (10): 892-897, который полностью со всеми чертежами включен посредством ссылки в настоящий документ.

HLA-G, как было показано, является иммуносупрессивным. Связывая рецепторы, экспрессируемые на различных миелоидных и лимфоидных клетках, HLA-G может прямо ингибировать функции NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. HLA-G также ингибирует пролиферацию Т- и NK-клеток и цитолитическую активность. HLA-G подавляет фагоцитоз и индуцирует образование или экспансию регуляторных Т-клеток.

HLA-G опосредует иммунную функцию по меньшей мере через три ПТМ-содержащих ингибирующих рецептора, ILT2, ILT4 и KIR2DL4. На лимфоидных и миелоидных клетках, например, HLA-G опосредует функцию через ILT2. На миелоидных клетках HLA-G опосредует функцию через ILT4. На децидуальных NK-клетках HLA-G опосредует иммунную функцию через KIR2DL4 и ILT2.

HLA-G представляет собой целевую иммунную контрольную точку. HLA-G может прямо подавлять функцию иммунных клеток через связывание рецепторов и/или трогоцитоз и нарушение хемотаксиса. HLA-G может повышать инвазивный и метастатический потенциал опухолевых клеток. HLA-G способствует ускользанию опухолей от иммунологического надзора, усиливает метастазирование и прогрессирование злокачественных новообразований. При прогрессировании опухолей HLA-G оказывает другие эффекты, такие как ингибирование цитолиза иммунных клеток, индукция апоптоза иммунных клеток и/или получение регуляторных клеток за счет связывания рецепторов и/или трогоцитоза.

Стимулирующая регуляция экспрессии HLA-G происходит на разнообразных опухолях и ассоциирована с неудовлетворительным прогнозом и прогрессированием заболевания. Уровни HLA-G в сыворотке повышены при раке молочной железы, легкого, ободочной и прямой кишки (CRC), желудка, пищевода, нейробластоме, раке шейки матки и гематологическом раке. Также было обнаружено, что HLA-G коррелирует с клиническими показателями при заболеваниях на распространенных стадиях, такими как метастазирование опухолей, неудовлетворительный прогноз, ускользание от иммунологического надзора и инвазивность опухолей.

HLA-G представляет собой перспективную мишень при таких заболеваниях, как, например, рак.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены антитела, которые селективно связывают HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела связывают HLA-G человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела содержат по меньшей мере одну последовательность CDR, определяемую консенсусной последовательностью, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела содержат одну или более из иллюстративных последовательностей CDR, V_H или V_L, приведенных в настоящем описании, или их вариантов. Согласно некоторым аспектам указанный вариант представляет собой вариант с одной или более консервативными заменами аминокислот.

Также предложены композиции и наборы, содержащие указанные антитела.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные композиции представляют собой фармацевтические композиции. Может применяться любая подходящая фармацевтическая композиция. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция представляет собой композицию для парентерального введения.

В настоящем документе также описаны способы применения антител против HLA-G согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет со-

бой способ лечения. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой аналитический способ. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой способ очищения и/или количественного определения HLA-G.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой способ диагностики. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции экспрессируемого опухолью HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции растворимого HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ детекции включает детекцию или состоит из детекции экспрессии HLA-G на иммунных клетках.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела используют для лечения заболевания или состояния. Согласно некоторым аспектам указанное заболевание или состояние выбирают из рака, аутоиммунного заболевания и инфекции. Согласно некоторым аспектам предложено применение любых из антител или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, выбранного из рака, аутоиммунного заболевания и инфекции.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведена таблица со значениями авидности и мономерной аффинности антител против HLA-G в отношении рекомбинантного белка HLA-G.

На фиг. 2A и 2B приведены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы для антител против HLA-G, которые связываются с HLA-G и могут быть разделены на три биохимические группы на основании способности к взаимному перекрестному блокированию при попарном тестировании на связывание.

На фиг. 3 приведены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы для антител, которые связывают и блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 и ILT4 на разных уровнях эффективности.

На фиг. 4 приведена оценка связывания антител против HLA-G с экспрессируемым естественным образом HLA-G, обнаруживаемым на опухолевых клетках JEG-3.

На фиг. 5A-5D представлены данные для Fab и антител против HLA-G, которые восстанавливают киллинговую активность NKL путем блокирования супрессии, опосредованной взаимодействием HLA-G с ILT2 или ILT4.

На фиг. 6 представлена оценка обращения антителами против HLA-G опосредованной HLA-G супрессии первичных клеток человека. На фиг. 6A и 6B представлена оценка фагоцитоза в анализе с макрофагами человека. На фиг. 6C представлена оценка цитотоксической активности первичных NK-клеток человека. На фиг. 6D представлена оценка функции первичных $CD8^+$ T-клеток человека.

На фиг. 7A и 7B приведены результаты, соответствующие значениям для связывания антител против HLA-G с индивидуальными рекомбинантными антигенами класса Ia HLA, иммобилизованными на гранулах.

На фиг. 8 представлена оценка связывания антител против HLA-G с панелью из лимфобластоидных B-клеток (B-LCL) 28 HLA-типизированных линий.

На фиг. 9A и 9B представлена оценка связывания антител против HLA-G с различными формами HLA-G после сайт-специфического мутагенеза.

На фиг. 10 приведены данные, подтверждающие ингибирование роста опухоли антителом против HLA-G с эффекторной функцией Fc в модели на мышах с ксенотрансплантатами опухоли с использованием клеток 721.221, экспрессирующих HLA-G.

Подробное описание изобретения

1. Определения.

Если не указано иное, подразумевается, что все известные в соответствующей области техники термины, обозначения и другие научные термины в настоящем документе имеют значения, хорошо известные специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В некоторых случаях для терминов с общеизвестными значениями в настоящем документе приведены определения для ясности понимания и/или для удобства обращения; включение таких определений в настоящий документ не обязательно подразумевает отличия от обычных для данной области техники значений. Методики и процедуры, описываемые или упоминаемые в настоящем документе, в целом хорошо известны и часто используются с применением стандартных методов специалистами в данной области техники, как, например, широко используемые методы молекулярного клонирования, описанные в руководстве: Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. При необходимости, выполняют процедуры, включающие применение коммерчески доступных наборов и реагентов, как правило, в соответствии с предоставленными изготовителем протоколами и/или параметрами, если не указано иное.

В настоящем документе термины, приведенные в единственном числе, включают эквиваленты во множественном числе, если из контекста явным образом не следует иное.

Термин "приблизительно" обозначает заданное значение и охватывает заданное значение, а также диапазон меньших и больших относительно него значений. Согласно некоторым вариантам реализации

термин "приблизительно" указывает на указанное значение ±10%, ±5% или ±1%. Согласно некоторым вариантам реализации термин "приблизительно" указывает на указанное значение ±стандартное отклонение от указанного значения.

Термин "их комбинации" включает все возможные комбинации элементов, к которым относится приведенный термин.

Термин "иммуноглобулин" относится к классу структурно родственных белков, как правило, содержащих две пары полипептидных цепей: одну пару легких (L) цепей и одну пару тяжелых (H) цепей. В "интактном иммуноглобулине" все четыре указанных цепи соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов была подробно описана. См., например, Paul, Fundamental Immunology 7th ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и константную область тяжелой цепи (CH). Константная область тяжелой цепи, как правило, содержит три домена, C_{H1}, C_{H2} и C_{H3}. Каждая легкая цепь, как правило, содержит вариабельную область легкой цепи (V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи, как правило, содержит один домен, сокращенно CL.

Термин "антитело" описывает тип молекулы иммуноглобулина и в настоящем документе используется в самом широком смысле. Антитело, в частности, включает интактные антитела (например, интактные иммуноглобулины), а также фрагменты антител и антигенсвязывающие белки. Антитела содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий домен. Одним из примеров антигенсвязывающего домена является антигенсвязывающий домен, образованный димером V_H-V_L. "Антитело к HLA-G", "антитело против HLA-G", "HLA-G-Ab", "HLA-G-специфическое антитело", или "Ab против HLA-G" представляет собой антитело согласно описанию в настоящем документе, которое специфически связывается с антигеном HLA-G.

Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности ("гипервариабельные области (HVR)"; также называемые "определяющими комплементарность областями" (CDR)), перемежаемые более консервативными областями. Указанные более консервативные области называют каркасными областями (FR). Каждая из областей V_H и V_L, как правило, содержит три CDR и четыре FR, расположенные в следующем порядке (от N-конца к C-концу): FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. Указанные CDR вовлечены в связывание антигена и придают антителу специфичность в отношении антигена и аффинность связывания. См. источник: Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, включенный в настоящий документ полностью посредством ссылки.

Легкая цепь любого вида позвоночных животных может быть отнесена к одному из двух типов, называемых каппа и лямбда, на основании последовательности константного домена.

Тяжелая цепь любого вида позвоночных животных может быть отнесена к одному из пяти отличных классов (или изотипов): IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Указанные классы также называют α, δ, ε, γ и μ, соответственно. Классы IgG и IgA дополнительно разделены на подклассы на основании различий последовательности и функции. У человека экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2.

Границы последовательности аминокислот CDR могут быть определены специалистом в данной области техники с применением любых из ряда известных схем нумерации, в том числе описанных в источниках: Kabat et al., выше (схема нумерации "Kabat"); Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol, 273:927-948 (схема нумерации "Chothia"); MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262:732-745 (схема нумерации "контактная"); Lefranc et al., Dev. Сотр. Immunol, 2003, 27:55-77 (схема нумерации "IMGT"); и Honegge and Plückthun, J. Mol. Biol, 2001, 309:657-70 (схема нумерации "AHo"), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В табл. 1 представлены положения, входящие в CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, идентифицированные по схемам Kabat и Chothia. Для CDR-H1 приведена нумерация остатков с применением обеих схем нумерации, Kabat и Chothia.

Если не указано иное, для идентификации конкретной CDR в настоящем документе используют схему нумерации Kabat/Chothia. В тех случаях, когда остатки, определяемые указанными двумя схемами нумерации, различаются, уточняется, какая использована схема нумерации, Kabat или Chothia.

Таблица 1

Остатки CDR в соответствии со схемами нумерации Kabat и Chothia

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24–L34	L24–L34
L2	L50–L56	L50–L56
L3	L89–L97	L89–L97
H1 (Нумерация Kabat)	H31–H35B	H26–H32 или H34*
H1 (Нумерация Chothia)	H31–H35	H26–H32
H2	H50–H65	H52–H56
H3	H95–H102	H95–H102

*С-конец CDR-H1 при нумерации по системе нумерации Kabat варьирует, соответствуя остатку H32 или H34, в зависимости от длины CDR.

"Схему нумерации EU" обычно используют при описании остатков константной области тяжелой цепи антитела (например, согласно описанию Kabat с соавторами, см. выше). Если не указано иное, схему нумерации EU используют при описании остатков константных областей тяжелых цепей антител, описанных в настоящем документе.

"Фрагмент антитела" содержит часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая или вариабельная область интактного антитела. Фрагменты антител включают, например, Fv-фрагменты, Fab-фрагменты, $F(ab')_2$-фрагменты, Fab-фрагменты, scFv-(sFv)-фрагменты и scFv-Fc фрагменты.

"Fv"-фрагменты содержат связанный нековалентными связями димер, содержащий один вариабельный домен тяжелой цепи и один вариабельный домен легкой цепи.

"Fab"-фрагменты содержат, наряду с вариабельными доменами тяжелой и легкой цепи, константный домен легкой цепи и первый константный домен (C_{H1}) тяжелой цепи. Fab-фрагменты могут быть получены, например, путем расщепления полноразмерного антитела папаином.

"$F(ab')_2$"-фрагменты содержат два Fab'-фрагмента, соединенные возле шарнирной области дисульфидными связями. $F(ab')_2$-фрагменты могут быть получены, например, путем расщепления интактного антитела пепсином. F(ab')-фрагменты могут быть диссоциированы, например, путем обработки β-меркаптоэтанолом.

"Одноцепочечные Fv", или "sFv", или "scFv"-фрагменты антител содержат домен V_H и домен V_L в одной полипептидной цепи. V_H и V_L обычно соединены пептидным линкером. См. Plückthun A. (1994). Antibodies from Escherichia coli., в издании: Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, New York, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки. "scFv-Fc"-фрагменты содержат scFv, присоединенный к Fc-домену. Например, Fc-домен может быть присоединен к С-концу scFv. Fc-домен может следовать за V_H или V_L, в зависимости от ориентации вариабельных доменов в scFv (т.е. V_H-V_L или V_L-V_H). Может быть использован любой подходящий Fc-домен, известный в данной области техники или описанный в настоящем документе.

Термин "моноклональное антитело" относится к антителу из популяции по существу гомогенных антител. Популяция по существу гомогенных антител содержит антитела, которые по существу аналогичны и связывают один и тот же эпитоп (эпитопы), за исключением вариантов, которые могут в норме возникать при получении моноклонального антитела. Такие варианты обычно присутствуют в незначительных количествах. Моноклональное антитело, как правило, получают способом, который включает отбор единственного антитела из множества антител. Например, способ отбора может представлять собой отбор уникального клона из множества клонов, такого как пул гибридомных клонов, фаговых клонов, дрожжевых клонов, бактериальных клонов или других клонов рекомбинантной ДНК. Выбранное антитело может быть дополнительно изменено, например, для улучшения аффинности в отношении мишени ("аффинное созревание"), для гуманизации антитела, для улучшения его продуцирования в культуре клеток и/или для снижения иммуногенности у субъекта.

Термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из конкретного источника или вида, а остальная часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из другого источника или вида.

"Гуманизированные" формы не являющихся человеческими антител представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, происходящую из не являющегося человеческим антитела. Гуманизированное антитело обычно представляет собой иммуноглобулин человека (реципиентное антитело), в котором остатки из одной или более CDR заменены на остатки из одной или более CDR не являющегося человеческим антитела (донорного антитела). Указанное донорное антитело может представлять собой любое подходящее не являющееся человеческим антитело, например, антитело мыши, крысы, кролика, курицы или не являющегося человеком примата, с требуемыми специфичностью, аффинностью или биологическим эффектом. В некоторых случаях выбранные остатки каркасной области реципиентного антитела заменяют на соответствующие остатки каркасной области из донорного

антитела. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки, не обнаруживаемые ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Такие модификации могут быть реализованы для дополнительного усовершенствования функции антитела. Дополнительную информацию можно найти в источниках: Jones et al., Nature, 1986, 321:522-525; Riechmann et al., Nature, 1988, 332:323-329; и Presta, Curr. Op. Struct. Biol, 1992, 2:593-596, каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

"Антитело человека" представляет собой антитело, которое имеет последовательность аминокислот, соответствующую последовательности антитела, продуцируемого человеком или клеткой человека, или происходит из не являющегося человеком источника, задействующего репертуар антител человека или кодирующие последовательности антитела человека (например, из полученных от человека источников или разработанных de novo). Из антител человека конкретным образом исключены гуманизированные антитела.

"Выделенное антитело" представляет собой антитело, которое было отделено от и/или выделено из компонента его естественной среды. Компоненты естественной среды могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые материалы. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней последовательности аминокислот, например, с помощью секвенатора с вращающимся стаканом. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают до гомогенности посредством гель-электрофореза (например, ДСН-ПААГ) в редуцирующих или нередуцирующих условиях, с детекцией кумасси голубым или серебром. Выделенное антитело включает антитело in situ внутри рекомбинантных клеток, поскольку по меньшей мере один компонент естественной среды антитела отсутствует. Согласно некоторым аспектам выделенное антитело получают с применением по меньшей мере одного этапа очищения.

Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают по меньшей мере до 80%, 85%, 90%, 95% или 99% по массе. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело предложено в виде раствора, содержащего по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 98%, 99% и до 100% антитела по массе, а остальная масса представлена другими веществами, растворенными в растворителе.

"Аффинность" относится к силе общей суммы нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, антитела) и его партнером для связывания (например, антигеном). Если не указано иное, в настоящем документе "аффинность связывания" относится к истинной аффинности связывания, которая отражает взаимодействие 1:1 между членами связывающейся пары (например, антитела и антигена). Аффинность молекулы X в отношении ее партнера Y обычно может быть выражена через константу диссоциации (K_D). Аффинность может быть измерена обычными способами, известными в данной области техники, в том числе описанными в настоящем документе. Аффинность может быть определена, например, с использованием технологии поверхностного плазмонного резонанса (SPR), например, с помощью инструмента Biacore®, или с использованием технологии биослойной интерферометрии, с помощью инструмента Octet®.

В контексте связывания антитела с целевой молекулой термины "специфическое связывание", "специфически связывается с", "специфический в отношении", "селективно связывает" и "селективный в отношении" применительно к конкретному антигену (например, полипептидной мишени) или эпитопу на конкретном антигене означает связывание, измеряемо отличающееся от неспецифического или неселективного взаимодействия. Специфическое связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы и сравнения со связыванием контрольной молекулы. Специфическое связывание может быть также определено с использованием конкуренции с контрольной молекулой, аналогичной мишени, например, с избытком немеченой мишени. В указанном случае на специфическое связывание указывает конкурентное ингибирование связывания меченой мишени с зондом избытком немеченой мишени.

Термин "k_d" (c^{-1}) в настоящем документе относится к константе скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{off}.

Термин "k_a" ($M^{-1}c^{-1}$) в настоящем документе относится к константе скорости связывания конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{on}.

Термин "K_D" (M), в настоящем документе относится к константе равновесия диссоциации для конкретного взаимодействия антитело-антиген. $K_D=k_d/k_a$.

Термин "K_A" (M^{-1}), в настоящем документе относится к константе равновесия связывания для конкретного взаимодействия антитело-антиген. $K_A=k_a/k_d$.

Антитело "с созревшей аффинностью" представляет собой антитело с одним или более изменениями в одной или более CDR или FR, которые приводят к улучшению аффинности антитела в отношении антигена по сравнению с исходным антителом, которое не содержит указанного изменения (или изменений). Согласно одному варианту реализации антитело с созревшей аффинностью имеет аффинность в отношении целевого антигена в наномолярном или пикомолярном диапазоне. Антитела с созревшей аффинностью могут быть получен с применением различных способов, известных в данной области техни-

ки. Например, Marks с соавторами ('источник: Marks et al., Bio/Technology, 1992, 10:779-783, включен полностью посредством ссылки) описывают аффинное созревание путем перестановки доменов V_H и V_L. Случайный мутагенез CDR и/или каркасных остатков описан, например, в источниках: Barbas et al. (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1994, 91:3809-3813); Schier et al., Gene, 1995, 169:147-155; Yelton et al., J. Immunol, 1995, 155:1994-2004; Jackson et al., J. Immunol, 1995, 154:3310-33199; и Hawkins et al., J. Mol Biol, 1992, 226:889-896, каждый из которых включен полностью посредством ссылки.

В настоящем документе в контексте двух или более антител термин "конкурирует с" или "перекрестно конкурирует с" показывает, что указанные два или более антител конкурируют за связывание с антигеном (например, HLA-G). В одном примере анализа HLA-G наносят на планшет и оставляют для связывания первого антитела, после чего добавляют второе, меченое антитело. Если присутствие первого антитела снижает связывание второго антитела, это означает, что указанные антитела конкурируют. Термин "конкурирует с" также включает комбинации антител, в которых одно антитело снижает связывание другого антитела, однако при добавлении указанных антител в обратном порядке конкуренция не наблюдается. При этом согласно некоторым вариантам реализации указанные первое и второе антитела взаимно ингибируют связывание, независимо от порядка их добавления. Согласно некоторым вариантам реализации одно антитело снижает связывание другого антитела с его антигеном по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%.

Термин "эпитоп" означает часть антигена, способную к специфическому связыванию с антителом. Эпитопы часто состоят из доступных на поверхности остатков аминокислот и/или сахарных боковых цепей и могут иметь специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические зарядные характеристики. Конформационные и неконформационные эпитопы отличаются тем, что связывание с первыми, но не со вторыми, утрачивается в присутствии денатурирующих растворителей.

Эпитоп может содержать остатки аминокислот, которые прямо вовлечены в связывание, и другие остатки аминокислот, которые прямо не вовлечены в связывание. Эпитоп, с которым связывается антитело, может быть определен с применением известных способов определения эпитопов, таких как, например, тестирование антитела на связывание с вариантами HLA-G с разными точечными мутациями.

Процент "идентичности" между последовательностью полипептида и референсной последовательностью определен как процент остатков аминокислот в указанной последовательности полипептида, идентичных остаткам аминокислот в референсной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пропусков, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислот может быть реализовано различными способами, известными в данной области техники, например, с использованием программного обеспечения, которое находится в открытом доступе, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW или CLUSTAL OMEGA. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, в том числе любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания на протяжении всей длины сравниваемых последовательностей.

"Консервативная замена" или "консервативная замена аминокислоты", относится к замене одной или более аминокислот на одну или более химически или функционально аналогичных аминокислот. Таблицы консервативных замен с перечислением аналогичных аминокислот хорошо известны в данной области техники. Последовательности полипептидов, содержащие такие замены, известны как "консервативно модифицированные варианты". Например, следующие группы аминокислот считаются консервативными заменами друг для друга.

Кислотные остатки	D и E
Основные остатки	K, R и H
Гидрофильные незаряженные остатки	S, T, N и Q
Алифатические незаряженные остатки	G,A, V, L и I
Неполярные незаряженные остатки	C, M и P
Ароматические остатки	F, Y и W
Содержащие спиртовую группу остатки	S и T

Алифатические остатки	I, L, V и M
Циклоалкенил-ассоциированные остатки	F, H, W и Y
Гидрофобные остатки	A, C, F, G, H, I, L, M, V, W и Y
Отрицательно заряженные остатки	D и E
Полярные остатки	C, D, E, H, K, N, Q, R, S и T
Положительно заряженные остатки	H, K и R
Остатки малого размера	A, C, D, G, N, P, S, T и V
Остатки очень малого размера	A, G и S
Остатки, вовлеченные в формирование витка	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P и T
Гибкие остатки	Q, T, K, S, G, P, D, E и R
Группа 1	A, S и T
Группа 2	D и E
Группа 3	N и Q
Группа 4	R и K
Группа 5	I, L и M
Группа 6	F, Y и W
Группа A	A и G
Группа B	D и E
Группа C	N и Q
Группа D	R, K и H
Группа E	I, L, M, V
Группа F	F, Y и W
Группа G	S и T
Группа H	C и M

Дополнительные консервативные замены описаны, например, в источнике: Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. Антитело, получаемое путем внесения одной или более консервативных замен остатков аминокислот в исходное антитело, называется "консервативно модифицированным вариантом".

Термин "аминокислота" относится к двадцати обычным встречающимся в природе аминокислотам. Встречающиеся в природе аминокислоты включают аланин (Ala; A), аргинин (Arg; R), аспарагин (Asn; N), аспарагиновую кислоту (Asp; D), цистеин (Cys; C); глутаминовую кислоту (Glu; E), глутамин (Gln; Q), глицин (Gly; G); гистидин (His; H), изолейцин (Ile; I), лейцин (Leu; L), лизин (Lys; K), метионин (Met; M), фенилаланин (Phe; F), пролин (Pro; P), серии (Ser; S), треонин (Thr; T), триптофан (Trp; W), тирозин (Tyr; Y) и валин (Val; V).

"Лечить" или "лечение" в отношении любого заболевания или расстройства относится, согласно некоторым вариантам реализации, к облегчению заболевания или расстройства, имеющегося у субъекта. Согласно другому варианту реализации "лечить" или "лечение" включает облегчение по меньшей мере одного физического показателя, которое может быть неразличимым для указанного субъекта. Согласно еще одному варианту реализации "лечить" или "лечение" включает модуляцию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация различимого симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического показателя), либо и первое, и второе. Согласно еще одному варианту реализации "лечить" или "лечение" включает задержку или предотвращение начала заболевания или расстройства.

В настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству антитела или композиции, которое при введении субъекту эффективно для лечения заболевания или расстройства.

В настоящем документе термин "субъект" означает субъекта - млекопитающее.

Примеры субъектов включают, не ограничиваясь перечисленными, человека, обезьян, собак, кошек, мышей, крыс, коров, лошадей, верблюдов, птиц, коз и овец. Согласно некоторым вариантам реализации указанный субъект представляет собой человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанный субъект страдает раком, аутоиммунным заболеванием или состоянием, и/или инфекцией, лечение которых может проводиться с применением антитела согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации указанный субъект представляет собой человека, предположительно страдающего раком, аутоиммунным заболеванием или состоянием, и/или острой инфекцией и хронической инфекцией.

2. Антитела.

Согласно настоящему изобретению предложены антитела, которые селективно связывают HLA-G

человека. Согласно некоторым аспектам указанное антитело селективно связывается с внеклеточным доменом HLA-G человека.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит одну или более CDR конкретной длины в смысле числа остатков аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H1 по Chothia указанного антитела составляет 6, 7, 8 или 9 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H1 по Kabat указанного антитела составляет 4, 5, 6 или 7 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H2 по Chothia указанного антитела составляет 5, 6 или 7 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H2 по Kabat указанного антитела составляет 15, 16, 17 или 18 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H3 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 остатков.

Согласно некоторым аспектам длина CDR-L1 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 остатков. Согласно некоторым аспектам длина CDR-L2 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 6, 7 или 8 остатков. Согласно некоторым аспектам длина CDR-L3 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 8, 9, 10, 11 или 12 остатков.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит легкую цепь. Согласно некоторым аспектам указанная легкая цепь представляет собой легкую цепь каппа. Согласно некоторым аспектам указанная легкая цепь представляет собой легкую цепь лямбда.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит тяжелую цепь. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgA. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgD. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgE. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgM. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG1. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG2. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG3. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG4. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgA1. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgA2.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой фрагмент антитела. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой Fv-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой Fab-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой $F(ab')_2$-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой Fab'-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой scFv-(sFv)-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой scFv-Fc фрагмент.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой моноклональное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой поликлональное антитело.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой химерное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой гуманизированное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой антитело человека.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой антитело с созревшей аффинностью. Согласно некоторым аспектам указанное антитело представляет собой антитело с созревшей аффинностью, происходящее из иллюстративной последовательности, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ингибирующим ГПМ-рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT2. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с KIR2DL4. Согласно вариантам реализации указанное антитело связывает HLA-G, но не блокирует взаимодействие между HLA-G и ILT2, ILT4 и/или KIRDL4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело разрушает гетеродимер HLA-G и/или предотвращает димеризацию HLA-G.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует иммуносупрессивную функцию. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию NK-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитотоксических Т-лимфоцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию В-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию нейтрофилов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредован-

ную HLA-G супрессию дендритных клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию макрофагов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию моноцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует опосредованную HLA-G супрессию фагоцитоза. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело опосредует опосредованную HLA-G индукцию регуляторных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует образование или экспансию регуляторных Т-клеток.

Предложенные согласно настоящему изобретению антитела могут подходить для лечения различных заболеваний и состояний, в том числе рака, аутоиммунных заболеваний и инфекций. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на опухолевых клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на иммунных клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на миелоидных клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на подгруппах Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует метастазирование. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует ангиогенез.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело конкурирует или способно конкурировать за связывание с HLA-G человека с другим антителом. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит или включает антитело, которое способно конкурировать за связывание HLA-G человека с референсным антителом, отличающимся тем, что указанное референсное антитело связывается с эпитопом, содержащим положения 195, 197 и/или 198 из SEQ ID NO: 342, на полипептиде HLA-G человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело и референсное антитело перекрестно конкурируют или способны перекрестно конкурировать за связывание HLA-G человека с другим антителом.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело связывается с эпитопом, содержащим положение 195, 197 и/или 198 из SEQ ID NO: 342 на полипептиде HLA-G человека. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит непрерывный или прерывистый отрезок аминокислот, включающий остатки 195, 197 и/или 198 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342, или состоит из него. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит последовательность, идентичную или соответствующую остаткам 195, 197 и/или 198 последовательности, которая входит в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичную последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 замен относительно последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2 или 3 замен относительно остатков последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанное антитело контактирует с любыми остатками, представленными на фиг. 9.

2.1. Последовательности CDR-H3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 82. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 83. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 84. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 85. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 86. Согласно некоторым аспектам

указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 87. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 88. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 89. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 91. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 92. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 93. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 94. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 95. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 96. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 101.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит, состоит или состоит по существу из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.2. Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.2.1. Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.2.1.1. CDR-H3 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 82. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последо-

вательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 83. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 84. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 85. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 86. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 87. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 88. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 89. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 91. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 92. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 94. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 95. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 96. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 101.

2.2.1.2. CDR-H2 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54-71. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 54. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 55. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 56. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 57. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 58. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 59. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 60. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 61. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 62. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 63. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоя-

щую из SEQ ID NO: 64. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 65. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 66. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 67. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 68. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 69. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 70. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 71.

2.2.1.3. CDR-H1 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18-34. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 18. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 24. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 25. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 26. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 27. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 28. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 29. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 31. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 33. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 34.

2.2.1.4. CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54-71. Согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности

V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

2.2.1.5. CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18-34. Согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H1 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H1 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

2.2.1.6. CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18-34, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54-71. Согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

2.2.1.7. CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18-34, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54-71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101. Согласно некоторым аспектам все последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам все указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 18, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 54, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 19, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 55, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 20, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 56, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 22, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 58, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 60, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 82. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, со-

держащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 83. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 84. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 85. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 86. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 25, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 62, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 87. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 26, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 63, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 88. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 26, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 63, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 89. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 25, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 63, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 27, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 64, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 28, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 62, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 91. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 29, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 64, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 92. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 25, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 65, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 93. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 30, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 66, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 94. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 31, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 67, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 95. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 32, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 68, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 96. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 33, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 69, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 34, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 70, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 18, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 54, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 31, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 101.

2.2.1.8. Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных CDR-H2 по Kabat последовательностей, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных CDR-H2 по Kabat последовательностей, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.2.2. Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одного или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.2.2.1. CDR-H3 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 82. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 83. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 84. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по суще-

ству состоящую из SEQ ID NO: 85. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 86. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 87. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 88. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 89. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 91. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 92. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 93. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 94. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 95. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 96. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 101.

2.2.2.2. CDR-H2 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38-50. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 38. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 39. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 40. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 41. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 42. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 43. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 44. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 45. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 46. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 47. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 48. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую

или по существу состоящую из SEQ ID NO: 49. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 50.

2.2.2.3. CDR-H1 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-14. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 10. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 11. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 12. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 13. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 14.

2.2.2.4. CDR-H3 по Chothia + CDR-H2 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38-50. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H3 по Chothia, и последовательность CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Chothia, и CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

2.2.2.5. CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-14. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H3 по Chothia, и последовательность CDR-H1 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Chothia, и CDR-H1 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

2.2.2.6. CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-14, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38-50. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H1 по Chothia, и последовательность CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Chothia, и CDR-H2 по

Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

2.2.2.7. CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-14, последовательность CDR-H2 по Chothia, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38-50, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76-101. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H1 по Chothia, и последовательность CDR-H2 по Chothia, и последовательность CDR-H3 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Chothia, и CDR-H2 по Chothia, и CDR-H3 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 170-200.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 39, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 40, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 4, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 43, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 82. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 5, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 81. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 83. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 84. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 85. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 86. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 7, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 45, и последовательность CDR-H3

по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 87. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 8, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 88. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 8, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 89. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 7, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 9, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 90. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 45, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 91. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 8, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 92. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 7, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 93. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 10, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 46, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 94. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 11, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 47, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 95. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 12, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 48, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 96. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 13, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 14, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 49, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 11, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 50, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 101.

2.2.2.8. Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит

или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Chothia содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.3. Последовательности V_H.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 170-200. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 170. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 171. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 172. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 173. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 174. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 175. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 176. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 177. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 178. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 179. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 180. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 181. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 182. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 183. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 184. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 185. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 186. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 187. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 188. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 189. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 190. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 191. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 192. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 193. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 194. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоя-

щую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 195. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 196. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 197. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 198. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 199. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 200.

2.3.1. Варианты последовательностей V_H.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H, предложенные согласно настоящему изобретению содержат, состоят или состоят по существу из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентична любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее замен аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.4. Последовательности CDR-L3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3 содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в на-

стоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.5. V_L Последовательности, содержащие иллюстративные CDR.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.5.1. CDR-L3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 166.

2.5.2. CDR-L2.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128-145. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 128. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 129. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 130. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 131. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу

состоящую из SEQ ID NO: 132. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 133. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 134. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 135. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 136. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 137. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 138. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 139. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 140. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 141. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 142. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 143. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 144. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 145.

2.5.3. CDR-L1.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105-124. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 105. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 106. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 107. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 108. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 109. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 110. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 111. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 112. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 113. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 114. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 115. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 116. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 117. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 118. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 119. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу со-

стоящую из SEQ ID NO: 120. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 121. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 122. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 123. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 124.

2.5.4. CDR-L3 + CDR-L2.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149-166, и последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128-145. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-L3, и последовательность CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-L3, и CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 204-228.

2.5.5. CDR-L3 + CDR-L1.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149-166, и последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105-124. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-L3, и последовательность CDR-L1 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-L3, и CDR-L1 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 204-228.

2.5.6. CDR-L1 + CDR-L2.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105-124, и последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128-145. Согласно некоторым аспектам обе указанных последовательности CDR-L1 и CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам обе указанных последовательности CDR-L1 и CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 204-228.

2.5.7. CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105-124, последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128-145, и последовательность CDR-L3 содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам все последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L выбранной из SEQ ID NO: 204-228.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 106, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 129, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 108, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 130, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 109, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 131, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую

SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 110, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 111, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 133, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 112, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 134, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 113, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 135, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 114, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 136, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 115, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 135, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 116, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 117, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 137, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 118, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 137, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 118, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 138, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 119, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 139, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 120, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 140, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 121, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 141, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 122, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 142, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 123, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 144, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 124, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 145, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 166.

2.5.8. Варианты последовательностей V_L, содержащие иллюстративные CDR-L.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в на-

стоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L2 содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L2 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных CDR-L2 последовательностей, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L1 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L1 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.6. Последовательности V_L.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 228.

2.6.1. Варианты последовательностей V_L.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат, состоят или состоят по существу из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичной любой из иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее замен аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.7. Пары.

2.7.1. Пары CDR-H3 - CDR-L3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, и последовательность CDR-L3. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 входит в состав V_H, а последовательность CDR-L3 входит в состав V_L.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76-101, а последовательность CDR-L3 представляет собой последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 149-166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 76, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 77, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспек-

там последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 78, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 79, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 80, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 81, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность

CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 82, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 83, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 84, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет со-

бой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 85, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 86, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 87, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Со-

гласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 88, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 89, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 90, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 91, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 92, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 93, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 94, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-

L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 95, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 96, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 97, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой

SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 98, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 99, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 100, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно

некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 101, а последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 149-166. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

2.7.1.1. Варианты пар CDR-H3 - CDR-L3.

Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 - CDR-L3, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит, состоит или состоит по существу из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.7.2. Пары V_H-V_L.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H и последовательность V_L.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 170-200, а последовательность V_L представляет собой последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 204-228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 170, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность

V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 171, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 172, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 173, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 174, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 175, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Соглас-

но некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 176, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 177, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 178, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой

SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 179, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 180, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность

V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 181, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 182, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 183, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспек-

там последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 184, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 185, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO:226. Согласно

некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 186, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 187, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 188, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой

SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 189, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 190, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 191, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность

V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 192, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 193, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспек-

там последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 194, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 195, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 196, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Соглас-

но некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 197, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 198, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой

SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 199, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 200, а последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204-228. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

2.7.3. CDR-H1 + CDR-H2 + CDR-H3 + CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 18, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 54, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 19, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 55, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 77, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, после-

довательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 20, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 56, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 78, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 79, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 22, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 58, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 80, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 106, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 129, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 60, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 81, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 108, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 130, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 82, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 109, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 131, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 23, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 81, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 110, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 83, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 111, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 133, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 21, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 57, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 84, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 85, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую по-

следовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 86, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 25, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 62, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 87, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 112, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 134, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 26, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 63, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 88, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 113, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 135, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 26, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 63, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 89, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 114, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 136, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 25, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 63, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 90, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 115, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 135, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 27, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 64, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 90, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 116, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 28, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 62, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 91, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 117, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 137, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 29, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 64, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 92, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 118, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 137, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 25, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 65, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 93, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 118, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 138, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 30, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 66, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 94, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 119, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 139, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 31, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 67, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 95, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 120, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 140, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 32, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 68, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 96, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 121, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 141, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 33, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 69, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 97, и

последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 122, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 142, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 34, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 70, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 98, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 18, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 54, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 99, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 31, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 100, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 123, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 144, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 101, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 124, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 145, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 166.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 39, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 77, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 40, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 78, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 79, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 4, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 80, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 106, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 129, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 43, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 81, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 108, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 130, и последовательность CDR-L3 SEQ ID

NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 82, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 109, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 131, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 5, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 42, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 81, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 110, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 83, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 111, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 133, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 84, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 85, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 86, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 7, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 45, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 87, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 112, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 134, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 8, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 88, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 113, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 135, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 8, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 89, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 114, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 136, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 7, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 90, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 115, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 135, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 9, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 90, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 116, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2

по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 45, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 91, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 117, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 137, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 8, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 92, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 118, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 137, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 7, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 93, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 118, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 138, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 10, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 46, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 94, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 119, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 139, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 11, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 47, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 95, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 120, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 140, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 12, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 48, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 96, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 121, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 141, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 13, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 97, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 122, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 142, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 14, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 49, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 98, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 99, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 11, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 50, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 100, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 123, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 144, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 101, и последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 124, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 145, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 166.

2.7.3.1. Варианты пар V_H-V_L.

Согласно некоторым вариантам реализации пары V_H-V_L, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L, приведенной в настоящем описании.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% иден-

тичной любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичной любой из иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.7.4. HC + LC.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит или состоит из одной или более тяжелых цепей, состоящих из последовательности HC, и одной или более легких цепей, состоящих из последовательности LC. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит или состоит из двух идентичных тяжелых цепей, состоящих из последовательности HC, и двух идентичных легких цепей, состоящих из последовательности LC.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 232-262, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательностей SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 232-262, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 266-296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 266-296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 232, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 233, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 234, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 235, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 236, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 237, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 238, а указанная последовательность LC представляет собой

последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 239, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 240, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 241, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 242, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 243, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 244, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 245, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 246, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 247, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 248, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 249, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 250, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 251, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 252, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 253, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 254, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 255, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 256, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 257, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 258, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 259, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 260, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 261, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 262, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 266, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 267, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 268, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 269, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 270, а указанная последовательность LC представляет собой

последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 271, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 272, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 273, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 274, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 275, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 276, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 277, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 278, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 279, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 280, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO:

329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 281, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 282, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 283, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 284, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 285, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 286, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 287, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 288, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 289, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 290, а указанная последовательность LC представляет собой

последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 291, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 292, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 293, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 294, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 295, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно

некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300-330. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность LC представляет собой SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 232, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 233, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 234, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 235, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ

ID NO: 236, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 237, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 238, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 239, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 240, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 241, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 242, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 243, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 244, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 245, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 246, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 247, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 248, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 249, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 250, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 251, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 252, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 253, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 254, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 255, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 256, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 257, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 258, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 259, а указанная последовательность LC представляет собой

последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 260, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 261, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 262, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 330.

Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 266, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 300. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 267, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 301. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 268, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 302. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 269, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 303. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 270, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 304. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 271, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 305. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 272, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 306. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 273, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 307. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 274, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 308. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 275, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 309. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 276, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 310. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 277, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 311. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 278, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 312. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 279, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 313. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 280, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 314. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 281, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 315. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 282, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 316. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 283, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 317. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 284, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 318. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 285, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую

из последовательности SEQ ID NO: 319. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 286, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 320. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 287, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 321. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 288, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 322. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 289, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 323. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 290, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 324. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 291, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 325. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 292, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 326. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 293, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 327. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 294, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 295, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 330.

2.8. Консенсусные последовательности.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложены антитела против HLA-G, содержащие одну или более последовательностей, определяемых консенсусными последовательностями. Каждая консенсусная последовательность основана, по меньшей мере частично, на одном или более выравниваниях двух или более подходящих направленных против HLA-G последовательностей CDR, представленных в настоящем описании. На основании таких выравниваний специалисту в данной области техники будет понятно, что для применения в определенных положениях указанных CDR могут подходить разные остатки аминокислот. Соответственно, каждая консенсусная последовательность охватывает две или более подходящих направленных против HLA-G последовательностей CDR.

2.8.1. Консенсусные последовательности CDR-H3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, определяемую консенсусной последовательностью G-$У_2$-$У_3$-R-A-V-P-F-$У_9$-yio (SEQ ID NO: 76-84), где $У_2$ представляет собой I, P, Q, T или V; $У_3$ представляет собой A, F, K или R; $У_9$ представляет собой A, D, Q или V; $У_{10}$ представляет собой D, R или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой I; $У_3$ представляет собой A или R; $У_9$ представляет собой F; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой V; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой A, D, Q или V; и $У_{10}$ представляет собой D, R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_3$ представляет собой R; $У_2$ представляет собой I, T или V; $У_9$ представляет собой A, D или Q; и $У_{10}$ представляет собой D, R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_9$ представляет собой D; $У_2$ представляет собой I, P, Q или V; $У_3$ представляет собой A, F, K или R; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_{10}$ представляет собой Y; $У_2$ представляет собой I, P, R или V; $У_3$ представляет собой A, F, K или R; и $У_9$ представляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_{10}$ представляет собой D; $У_2$ представляет собой V; $У_3$ представляет собой R; и $У_9$ представляет собой A или V.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой V; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой D; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой I; У3 представляет собой A; $У_9$ представляет собой D; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой P; $У_3$ представляет собой K; $У_9$ представляет собой D; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой V; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой V; и Y_{10} представ-

ляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой V; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой Q; и $У_{10}$ представляет собой R. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой T; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой D; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой V; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой A; и $У_{10}$ представляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой I; $У_3$ представляет собой R; $У_9$ представляет собой D; и $У_{10}$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $У_2$ представляет собой Q; $У_3$ представляет собой F; $У_9$ представляет собой D; и $У_{10}$ представляет собой Y.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит оследовательность CDR-H3, определяемую консенсусной последовательностью G-G-$Ф_3$-$Ф_4$-$Ф_5$-Y-S-R-G-P-$Ф_{11}$-D-V (SEQ ID NO: 85-93), где $Ф_3$ представляет собой E, G, Q или T; $Ф_4$ представляет собой A, H, P, Q или V; $Ф_5$ представляет собой K или T; и $Ф_{11}$ представляет собой F, L или M.

Согласно некоторым аспектам $Ф_3$ представляет собой G; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой A или Q; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой V. Согласно некоторым аспектам $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой H, P или V; $Ф_5$ представляет собой I, T или Y; и $Ф_{11}$ представляет собой V. Согласно некоторым аспектам $Ф_4$ представляет собой H; в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой F, L или M. Согласно некоторым аспектам $Ф_4$ представляет собой V; в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой E, T или Q; $Ф_5$ представляет собой K или T; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам $Ф_5$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой E, G, T или Q; $Ф_4$ представляет собой A, H, Q или V; и $Ф_{11}$ представляет собой F, L или M. Согласно некоторым аспектам $Ф_{11}$ представляет собой L; в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой E, G, T или Q; $Ф_4$ представляет собой A, H, P, Q или V; и $Ф_5$ представляет собой I, K или T.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой H; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой M. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой H; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой F. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой P; $Ф_5$ представляет собой I; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой G; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой Q; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой G; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой A; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой H; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой H; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой T; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой V; $Ф_5$ представляет собой K; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой Q; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой V; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Ф_3$ представляет собой E; в тех случаях, когда $Ф_4$ представляет собой V; $Ф_5$ представляет собой T; и $Ф_{11}$ представляет собой L.

2.8.2. Консенсусные последовательности CDR-H2 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью Y-$ε_2$-S-$ε_4$-S (SEQ ID NO: 38 и 44-45), где $ε_2$ представляет собой H или Y и $ε_4$ представляет собой A или G.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $ε_2$ представляет собой H; $ε_4$ представляет собой A или G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $ε_4$ представляет собой G, $ε_2$ представляет собой H или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $ε_2$ представляет собой Y; $ε_4$ представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $ε_2$ представляет собой H; $ε_4$ представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $ε_2$ представляет собой H; $ε_4$ представляет собой A.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью $α_1$-$α_2$-S-G-S (SEQ ID NO: 39, 41-42 и 49), где $α_1$ представляет собой A, H или S; и $α_2$ представляет собой S или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $α_1$, представляет собой S; $α_2$ представляет собой S или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $α_1$ представляет собой S; $α_2$ представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $α_1$ представляет собой S; $α_2$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $α_1$ представляет собой H; $α_2$ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $α_1$ представляет собой A; $α_2$ представляет собой Y.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность

CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью β_1- β_2-S-G-β_5-β_6 (SEQ ID NO: 56-60), где β_1 представляет собой A или S; β_2 представляет собой G или S; β_5 представляет собой I или S; и β_6 представляет собой T или V.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S, β_2 представляет собой G или S; β_5 представляет собой I или S; и β_6 представляет собой T или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_2 представляет собой S, β_1 представляет собой A или S; β_5 S; и β_6 представляет собой T или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_5 представляет собой S, β_1 представляет собой A или S; β_2 представляет собой S; и β_6 представляет собой T или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_6 представляет собой T, β_1 представляет собой S; β_2 представляет собой G или S; и β_5 представляет собой I или T.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой A; β_2 представляет собой S; β_5 представляет собой S; и β_6 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_2 представляет собой G; β_5 представляет собой I; и β_6 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_2 представляет собой S; β_5 представляет собой S; и β_6 представляет собой T.

2.8.3. Консенсусные последовательности CDR-H1 по Chothia.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-G-S-I-S-S-Ω_7-Ω_8-Ω_9 (SEQ ID NO: 1-4 и 13-14), где Ω_7 представляет собой S или A; Ω_8 представляет собой D, S или N; и Ω_9 представляет собой T, N, Y или отсутствует.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой D, N или S; и Ω_9 представляет собой T, Y или отсутствует.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_8 представляет собой D; Ω_7 представляет собой S или A; и Ω_9 представляет собой N, T или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_9 представляет собой T; Ω_7 представляет собой S; и Ω_8 представляет собой D или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_9 представляет собой Y; Ω_7 представляет собой S; и Ω_8 представляет собой D или S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой D; и Ω_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой S; и Ω_9 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой D; и Ω_9 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой A; Ω_8 представляет собой D; и Ω_9 представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой N; и Ω_9 отсутствует. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой S; и Ω_9 представляет собой Y.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-Y-S-I-ν_5-S-G-ν_8 (SEQ ID NO: 6-9), где ν_5 представляет собой S или L и ν_8 представляет собой F, H или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ν_5 представляет собой S, ν_8 представляет собой F, H или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ν_5 представляет собой S, ν_8 представляет собой F. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ν_5 представляет собой S, ν_8 представляет собой H. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ν_5 представляет собой S, ν_8 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ν_5 представляет собой L, ν_8 представляет собой Y.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-F-T-F-κ_5-κ_6-κ_7 (SEQ ID NO: 10-12), где κ_5 представляет собой D или S; κ_6 представляет собой D, N или S; и κ_7 представляет собой S или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ_5 представляет собой S; κ_6 представляет собой D или S; и κ_7 представляет собой S или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ_7 представляет собой Y; κ_5 представляет собой D или S; и κ_6 представляет собой N или D.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ_5 представляет собой D; κ_6 представляет собой N; и κ_7 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ_5 представляет собой S; κ_6 представляет собой D; и κ_7 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ_5 представляет собой S; κ_6 представляет собой S; и κ_7 представляет собой S.

2.8.4. Консенсусные последовательности CDR-H2 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью β_1-I-β_3-β_4-β_5-β_6-β_7-T-β_9-Y-N-P-S-L-

K-S (SEQ ID NO: 54-65 и 69-70), где β_1 представляет собой A, E, G или S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_5 представляет собой N или S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой A, L или S; и β_9 A, N, L, V или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_5 представляет собой N или S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой A, L или S; и β_9 представляет собой A, N, L, V или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой G; β_3 представляет собой A или Y; β_4 представляет собой H или Y; β_5 представляет собой G или S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой A или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_3 представляет собой Y; β_1 представляет собой A, E, G или S; β_4 представляет собой H или Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой A, N, V или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_3 представляет собой S; β_1 представляет собой S; β_4 представляет собой S или Y; β_5 представляет собой N или S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой L или S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_3 представляет собой H; β_1 представляет собой S; β_4 представляет собой H или Y; β_3 представляет собой S; β_6 представляет собой G; β_7 представляет собой A или S; и β_9 представляет собой L или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_4 представляет собой Y; β_1 представляет собой S или G; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_5 представляет собой N или S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой L или S; и β_9 представляет собой L или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_4 представляет собой H; β_1 представляет собой A, E, G, S; β_3 представляет собой H или Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой A или S; и β_9 представляет собой A, N, Y или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_5 представляет собой S; β_1 представляет собой A, E, G или S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой A или S; и β_9 представляет собой A, L, N, Y или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_6 представляет собой G; β_1 представляет собой A, E, G или S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_5 представляет собой S; β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой A, N, L, V или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_6 представляет собой A; β_1 представляет собой G или S; β_3 представляет собой S или Y; β_4 представляет собой H или Y; β_5 представляет собой N или S; β_7 представляет собой L или S; и β_9 представляет собой A или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_7 представляет собой S; β_1 представляет собой A, E, G или S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой A или G; и β_9 представляет собой A, L, N, V или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_9 представляет собой Y; β_1 представляет собой G или S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_5 представляет собой N или S; β_6 представляет собой A или G; и β_7 представляет собой A, L или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_9 представляет собой A; β_1 представляет собой G; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой A или G; и β_7 представляет собой S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой Y; представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой S; β_4 представляет собой S; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой H; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой A; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой H; β_4 представляет собой Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой H; β_4 представляет собой Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой G; β_3 представляет собой A; β_4 представляет собой Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой S; β_4 представляет собой Y; β_5 представляет собой N; β_6 представляет собой A; и β_7 представляет собой L; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1, представляет собой S; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой G; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой A; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой G; β_3

представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой A; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7представляет собой S; и β_9 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой G; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой E; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой S; β_4 представляет собой Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y.

2.8.5. Консенсусные последовательности CDR-H1 по Kabat.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью S-S-Δ_3-Δ_4-Y-W-Δ_7 (SEQ ID NO: 18-21, 23 и 34), где Δ_3 представляет собой D или S; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой A, G или S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой D; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой A, G или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_4 представляет собой T; Δ_3 представляет собой D или S; и Δ_7 представляет собой A, G или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_4 представляет собой Y; Δ_3 представляет собой D или S; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_7 представляет собой G; Δ_3 представляет собой D или S; и Δ_4 представляет собой T или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой D; Δ_4 представляет собой Y; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой D; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой Y; и Δ_7 представляет собой G.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью S-G-θ_3-Y-W-θ_6 (SEQ ID NO: 24-29), где θ_3 представляет собой F, H или Y; и θ_6 представляет собой F, G, I, L или T.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой H, θ_6 представляет собой I или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой F, G или L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_6 представляет собой T, θ_3 представляет собой F или H.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой F. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой H, θ_6 представляет собой I. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой F, θ_6 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой H, θ_6 представляет собой T.

2.8.6. Консенсусные последовательности CDR-L3.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-π_2-π_3-π_4-H-S-P-Y-T (SEQ ID NO: 149-153), где π_2 представляет собой Q или W; π_3 представляет собой A, T или V; и π_4 представляет собой I или V.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой A, T или V; и π_4 представляет собой I или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_3 представляет собой A; π_2 представляет собой Q или W; и π_4 представляет собой I или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_4 представляет собой V; π_2 представляет собой Q или W; и π_3 представляет собой A, T или V.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой A; и π_4 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой W; π_3 представляет собой A; и π_4 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой V; и π_4 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой T; и π_4 представляет собой

V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой A; и π_4 представляет собой I.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-Q-λ_3-S-λ_5-Y-P-P-T (SEQ ID NO: 154-158), где λ_3 представляет собой F, H или V; и λ_5 представляет собой I, L или S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H; λ_5 представляет собой I, L или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_5 представляет собой H; λ_3 представляет собой F, H или V.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H, λ_5 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H, λ_5 представляет собой L.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой F, λ_5 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой V, λ_5 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H, λ_5 представляет собой I.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-Q-ω_3-ω_4-ω_5-ω_6-P-1-T (SEQ ID NO: 160-161 и 163-164), где ω_3 представляет собой A, L, V или Y; ω_4 представляет собой G, P, V или Y; ω_5 представляет собой S, L или F; и ω_6 представляет собой D, L, S или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_5 представляет собой S; ω_3 представляет собой V или Y; ω_4 представляет собой G или V; и ω_6 представляет собой D или S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой A; ω_4 представляет собой Y; ω_5 представляет собой L; и ω_6 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой L; ω_4 представляет собой P; ω_5 представляет собой F; и ω_6 представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой Y; ω_4 представляет собой V; ω_5 представляет собой S; и ω_6 представляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой V; ω_4 представляет собой G; ω_5 представляет собой S; и ω_6 представляет собой S.

2.8.7. Консенсусные последовательности CDR-L2.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L2, определяемую консенсусной последовательностью ψ_1-A-S-ψ_4-R-A-ψ_7 (SEQ ID NO: 128, 130, 132, 134-138, 143 и 145), где ψ_1 представляет собой D или G; ψ_4 представляет собой A, D, N, R, S, T или Y; и ψ_7 представляет собой A, N, S или T.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой A, D, N, R, S, T или Y; и ψ_7 представляет собой A, N или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой D; ψ_4 представляет собой S или T; и ψ_7 представляет собой S или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_4 представляет собой S; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_7 представляет собой S или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_4 представляет собой N; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_7 представляет собой A или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_4 представляет собой T; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_7 представляет собой T; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_4 представляет собой A, N, R, S, T или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой A; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой N; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой N; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой D; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой D; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой D; и ψ_7 представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой Y; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой R; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой T; и ψ_7 представляет собой T.

2.8.8. Консенсусные последовательности CDR-L1.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью ϕ_1-A-S-Q-ϕ_5-V-S-ϕ_9-ϕ_{10}-L-A (SEQ ID NO: 105-112 и 117), где ϕ_1 представляет собой E, G, K, Q или R; ϕ_5 представляет собой A или S; ϕ_9 представляет собой A, D, N, S или T; и ϕ_{10} представляет собой P или Y.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой Q или S; ϕ_9 представляет собой A, S или T; и ϕ_{10} представляет собой S или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой G; ϕ_5 представляет собой Q или S; ϕ_9 представляет собой A или D; и ϕ_{10} представляет собой P или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой Q; ϕ_5 представляет собой A или S; ϕ_9 представляет собой N или S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_5 представляет собой S; ϕ_1 представляет собой E, G, Q или R; ϕ_9 представляет собой A, D, S или T; и ϕ_{10} представляет собой P или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_5 представляет собой A; ϕ_1 представляет собой K или Q; ϕ_9 представляет собой N или S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_9 представляет собой S; ϕ_1 представляет собой E, K, Q или R; ϕ_5 представляет собой A или S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_9 представляет собой A; ϕ_1 представляет собой G или R; ϕ_5 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой P или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_{10} представляет собой Y; ϕ_1 представляет собой E, G, K, Q или R; ϕ_5 представляет собой A или S; и ϕ_9 представляет собой A, D, N, S или T.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой G; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой D; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой Q; ϕ_5 представляет собой A; ϕ_9 представляет собой N; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой G; ϕ_6 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой A; и ϕ_{10} представляет собой P. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой T; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой Q; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой K; ϕ_5 представляет собой A; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой E; ϕ_5 представляет собой S; 49 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой A; и ϕ_{10} представляет собой Y.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью R-A-S-Q-S-σ_6-σ_7-S-σ_9-L-σ_{11} (SEQ ID NO: 119 и 123-124), где σ_6 представляет собой I или V; σ_7 представляет собой N или S; σ9 представляет собой N, W или Y; σ_{11} представляет собой A или N.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда σ_6 представляет собой 1, σ_7 представляет собой N или S; σ_9 представляет собой W или Y; и σ_{11} представляет собой A или N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда σ_7 представляет собой S, σ_6 представляет собой I или V; σ_9 представляет собой N или Y; и σ_{11} представляет собой A или N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда σ_{11} представляет собой A, σ_6 представляет собой I или V; σ_7 представляет собой N или S; и σ_9 представляет собой N или W.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда σ_6 представляет собой I; σ_7 представляет собой N; σ_9 представляет собой W; и σ_{11} представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда σ_6 представляет собой I; σ_6 представляет собой S; σ_9 представляет собой Y; и σ_{11} представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда σ_6 представляет собой V; σ_6 представляет собой S; σ_9 представляет собой N; и σ_{11} представляет собой A.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью Γ_1-Γ_2-S-Q-S-V-S-Γ_8-Γ_9-Y-L-A (SEQ ID NO: 113-116), где Γ_1 представляет собой E или R; Γ_2 представляет собой A или V; Γ_8 представляет собой A, D или S; и Γ_{10} представляет собой A или S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_1 представляет собой E; Γ_2 представляет собой A или V; Γ_8 A или S; и Γ_9 представляет собой A или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_2 представляет собой A; Γ_1 представляет собой E; Γ_8 представляет собой A или S; и Γ_9 представляет собой A или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_2 представляет собой V; Γ_1 представляет собой E или R; Γ_8 A или D; и Γ_9 представляет собой A или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_8 представляет собой A; Γ_1 представляет собой E; Γ_2 представляет собой A или V; и Γ_9 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_9 представляет собой S; Γ_1 представляет собой E; Γ_2 представляет собой A или V; и Γ_8 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_9 представляет собой A; Γ_1, представляет собой E или R; Γ_2 представляет собой A или V; и Γ_8 D или S.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_1 представляет собой E; Γ_2 представляет собой A; Γ_8 представляет собой A; и Γ_9 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Γ_1 представляет собой E; Γ_2 представляет собой A; Γ_8 представляет собой S; и Γ_9 представляет собой

A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Г_1$ представляет собой R; $Г_2$ представляет собой V; $Г_8$ представляет собой A; и $Г_9$ представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда $Г_1$ представляет собой E; $Г_2$ представляет собой V; $Г_8$ представляет собой A; и $Г_9$ представляет собой S.

3. Зародышевая линия.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело, которое специфически связывает HLA-G, представляет собой антитело, содержащее вариабельную область, кодируемую конкретной зародышевой линией, геном или его вариантом. Иллюстративные антитела согласно настоящему изобретению содержат вариабельные области, кодируемые генами зародышевой линии вариабельных областей тяжелых цепей VH3-23, VH4-39, VH3-11 и VH4-0B, или их вариантами; и генами зародышевой линии вариабельных областей легких цепей VK1-33, VK3-20, VK1-12 и VK1-05, или их вариантами. Специалисту в данной области техники будет понятно, что последовательности CDR согласно настоящему изобретению могут также быть полезны в комбинации с вариабельными областями, кодируемыми другими генами зародышевой линии вариабельных областей, или их вариантами. В частности, последовательности CDR согласно настоящему изобретению может быть полезны в комбинации с вариабельными областями, кодируемыми генами зародышевой линии вариабельных областей или их вариантами, структурно аналогичными генам зародышевой линии вариабельных областей, описанным выше. Например, согласно некоторым вариантам реализации последовательность CDR-H согласно настоящему изобретению может быть скомбинирована с вариабельной областью, кодируемой геном зародышевой линии вариабельной области, выбранной из семейств VH1 или VH3, или ее вариантом. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность CDR-L согласно настоящему изобретению может быть скомбинирована с вариабельной областью, кодируемой геном зародышевой линии вариабельной области, выбранной из семейств Vλ3, Wκ1, Vκ3 и Vκ4, или ее вариантом.

4. Аффинность.

Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела к HLA-G, на которую указывает K_D, составляет менее чем приблизительно 10^{-5} M, менее чем приблизительно 10^{-6} M, менее чем приблизительно 10^{-7} M, менее чем приблизительно 10^{-8} M, менее чем приблизительно 10^{-9} M, менее чем приблизительно 10^{-10} M, менее чем приблизительно 10^{-11} M или менее чем приблизительно 10^{-12} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} M до 10^{-11} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} M до 10^{-10} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} M до 10^{-9} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} M до 10^{-8} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-8} M до 10^{-11} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-8} M до 10^{-10} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-9} M до 10^{-11} M. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-10} M до 10^{-11} M.

Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела к HLA-G человека составляет от приблизительно $1{,}00\times10^{-8}$ M до $9{,}43\times10^{-10}$ M. Согласно определенному варианту реализации аффинность указанного антитела к HLA-G человека составляет приблизительно $1{,}00\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}08\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}10\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}13\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}14\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}16\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}29\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}40\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}41\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}46\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}67\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}79\times10^{-8}$ M, приблизительно $1{,}81\times10^{-8}$ M, приблизительно $2{,}04\times10^{-8}$ M, приблизительно $2{,}30\times10^{-8}$ M, приблизительно $2{,}49\times10^{-8}$ M, приблизительно $2{,}59\times10^{-8}$ M, приблизительно $2{,}94\times10^{-8}$ M, приблизительно $2{,}95\times10^{-8}$ M, приблизительно $3{,}11\times10^{-8}$ M, приблизительно $3{,}98\times10^{-9}$ M, приблизительно $4{,}11\times10^{-9}$ M, приблизительно $4{,}20\times10^{-9}$ M, приблизительно $4{,}33\times10^{-9}$ M, приблизительно $4{,}39\times10^{-9}$ M, приблизительно $4{,}42\times10^{-9}$ M, приблизительно $4{,}72\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}24\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}30\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}35\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}40\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}55\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}56\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}80\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}89\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}92\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}98\times10^{-9}$ M, приблизительно $5{,}99\times10^{-9}$ M, приблизительно $6{,}10\times10^{-9}$ M, приблизительно $6{,}34\times10^{-9}$ M, приблизительно $6{,}66\times10^{-9}$ M, приблизительно $6{,}75\times10^{-9}$ M, приблизительно $7{,}19\times10^{-9}$ M, приблизительно $7{,}69\times10^{-9}$ M, приблизительно $7{,}93\times10^{-9}$ M, приблизительно $8{,}23\times10^{-9}$ M, приблизительно $8{,}34\times10^{-9}$ M, приблизительно $8{,}37\times10^{-9}$ M, приблизительно $8{,}62\times10^{-9}$ M, приблизительно $8{,}82\times10^{-9}$ M, приблизительно $9{,}21\times10^{-9}$ M, приблизительно $9{,}51\times10^{-9}$ M, приблизительно $1{,}62\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}63\times10^{-10}$ M, $1{,}64\times10^{-10}$ приблизительно $1{,}65\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}66\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}71\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}72\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}86\times10^{-10}$ M приблизительно $1{,}78\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}97\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}98\times10^{-10}$ M, приблизительно $1{,}99\times10^{-10}$ M, приблизительно $2{,}29\times10^{-10}$ M, приблизительно $3{,}24\times10^{-10}$ M, приблизительно $6{,}47\times10^{-10}$ M, приблизительно $6{,}96\times10^{-10}$ M, приблизительно $7{,}84\times10^{-10}$ M, приблизительно $9{,}41\times10^{-10}$ M или приблизительно $9{,}43\times10^{-10}$ M.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело при связывании с HLA-G человека имеет k_{on} от приблизительно $1,41\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$ до приблизительно $1,07\times10^6$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело при связывании с HLA-G человека имеет k_{on} приблизительно $1,41\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $1,49\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $1,66\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $2,90\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $3,60\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $3,74\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $3,78\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,03\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,30\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,32\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,34\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,60\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,64\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,80\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,84\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,87\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,91\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,96\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,97\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $4,98\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,01\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,14\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,19\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,20\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,26\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,27\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,30\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,61\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $5,90\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,31\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,32\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,36\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,46\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,53\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,66\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $6,84\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,20\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,24\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,48\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,36\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,58\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,77\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,92\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,94\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $7,96\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,03\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,24\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,26\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,55\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,63\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,66\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,74\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,79\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,92\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $8,96\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,09\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,31\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,35\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,38\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,46\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,54\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,73\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,83\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,84\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $9,91\times10^5$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$, приблизительно $1,05\times10^6$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$ или приблизительно $1,07\times10^6$ $M^{-1}\cdot c^{-1}$.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело при связывании с HLA-G человека имеет k_{off} от приблизительно $1,06\times10^2 c^{-1}$ до приблизительно $8,55\times10^5 c^{-1}$ Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело имеет k_{off} приблизительно $1,06\times10^{-2}$ c^{-1}, приблизительно $1,13\times10^{-2}$ c^{-1}, приблизительно $1,87\times10^{-2}$ c^{-1}, приблизительно $2,13\times10^{-2}$ c-^{1}, приблизительно $3,62\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $3,66\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $3,75\times10^{-3}$ c-^{1}, приблизительно $3,78\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $3,83\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $3,96\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,17\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,27\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,29\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,41\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,42\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,46\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,54\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,65\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,85\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,88\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,89\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $4,98\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,26\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,44\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,47\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,71\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,72\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,84\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,90\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,92\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $5,93\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,24\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,25\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,28\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,49\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,50\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,71\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,78\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,83\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $6,98\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $7,17\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $7,42\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $8,12\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $8,16\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $8,26\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $8,64\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $8,76\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $8,91\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $9,31\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $9,32\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $9,87\times10^{-3}$ c^{-1}, приблизительно $1,82\times10^{-4}$ c^{-1}, приблизительно $4,38\times10^{-4}$ c^{-1}, приблизительно $4,59\times10^{-4}$ c^{-1}, приблизительно $4,99\times10^{-4}$ c^{-1}, приблизительно $5,73\times10^{-4}$ c^{-1}, приблизительно $6,03\times10^{-4}$ c^{-1} или приблизительно $8,55\times10^{-5}$ c^{-1}.

Согласно некоторым аспектам K_D, k_a и k_d определяют при 25°C. Согласно некоторым вариантам реализации K_D, k_a и k_d определяют с помощью поверхностного плазмонного резонанса. Согласно некоторым вариантам реализации указанный K_D, k_a и k_d определяют в соответствии со способами, описанными в примерах.

5. Ингибирование HLA-G.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело уменьшает аффинность HLA-G в отношении его лиганда (лигандов). Согласно некоторым аспектам указанное антитело нарушает связывание HLA-G с бета-2-микроглобулином и/или его когнатным пептидом. Согласно некоторым аспектам указанное антитело предотвращает димеризацию или олигомеризацию HLA-G.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на опухолевых клетках. Согласно некоторым аспектам указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на иммунных клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ингибирующим ITIM-рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT2. Согласно некото-

рым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с KIR2DL4.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует иммуносупрессивную функцию. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию NK-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитотоксических Т-лимфоцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию В-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию нейтрофилов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию дендритных клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию макрофагов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию моноцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует ингибирует опосредованную HLA-G супрессию фагоцитоза. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело опосредует опосредованную HLA-G индукцию регуляторных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует образование или экспансию регуляторных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует рост опухоли за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) или фагоцитоза (АЗКФ).

Согласно некоторым аспектам указанное уменьшение представляет собой уменьшение приблизительно на 10% или менее, уменьшение приблизительно на 20% или менее, уменьшение приблизительно на 30% или менее, уменьшение приблизительно на 40% или менее, уменьшение приблизительно на 50% или менее, уменьшение приблизительно на 60% или менее, уменьшение приблизительно на 70% или менее, уменьшение приблизительно на 80% или менее, уменьшение приблизительно на 90% или менее, или уменьшение приблизительно на 100%. Согласно некоторым аспектам указанное увеличение представляет собой увеличение приблизительно на 10% или более, увеличение приблизительно на 20% или более, увеличение приблизительно на 30% или более, увеличение приблизительно на 40% или более, приблизительно 50% или более, увеличение приблизительно на 60% или более, увеличение приблизительно на 70% или более, увеличение приблизительно на или более 80%, увеличение приблизительно на 90% или более, или увеличение на 100%.

6. Анализ HLA-G.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело связывается с эпитопом HLA-G. Эпитоп часто состоит из непрерывного ряда аминокислот, например, без ограничения, 5-6 аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп содержит или состоит из непрерывного или прерывистого ряда аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанный непрерывный или прерывистый ряд аминокислот входит в состав домена HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный домен содержит или состоит из домена альфа-3.

Согласно некоторым аспектам HLA-G имеет последовательность, идентичную последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность аминокислот, входящую в состав последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность аминокислот, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичную последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: SEQ ID NO: 342.

Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит или состоит из непрерывного или прерывистого отрезка аминокислот, включающего остатки 195, 197 и/или 198 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит последовательность, идентичную или соответствующую остаткам 195, 197 и/или 198 последовательности, которая входит в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичную последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 замен относительно последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2 или 3 замены относительно остатков последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанное антитело входит в контакт с любыми из остатков, представленных на фиг. 9.

Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с любыми из антител, представленных в настоящем документе. Конкуренция может представлять собой, например, без ограничения, конкуренцию за связывание, конкуренцию за ингибирование или любую другую форму конкуренции. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 ан-

тител 38410, 38418, 38422, 38426, 38381, 38358, 37323, 38373, 38375, 38379, 38389, 33303 или 33357. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с любыми из антител, представленных на фиг. 2 или 3. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 антител 38373, 38375, 38379, 38418, 38422, 38426, 38410 или 38381. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с 38358. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 антител 38373, 38375, 38379, 38418, 38422, 38426, 38410 или 38381 или 38358. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с одним или обоими антителами 37323 и/или 38389. Согласно некоторым аспектам указанное антитело конкурирует с одним или обоими антителами 33303 и/или 33357.

7. Варианты гликозилирования.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело может быть изменено, чтобы увеличить, уменьшить или элиминировать степень его гликозилирования. Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо "N-связанным", либо "O-связанным".

"N-связанное" гликозилирование относится к прикреплению фрагмента углевода к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X - любая аминокислота, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного прикрепления фрагмента углевода к боковой цепи аспарагина. Соответственно, присутствие любой из указанных трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования.

"O-связанное" гликозилирование относится к прикреплению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, чаще всего к серину или треонину, хотя могут также использоваться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

Добавление или делеция сайтов N-связанного гликозилирования к антителу может осуществляться путем изменения последовательности аминокислот таким образом, чтобы создать или удалить одну или более из вышеописанных трипептидных последовательностей. Добавление или делеция сайтов O-связанного гликозилирования может осуществляться путем добавления, делеции или замены в последовательности антитела (в зависимости от обстоятельств) одного или более остатков серина или треонина.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело гликозилировано. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело дегликозилировано. Углеводы могут быть удалены с применением стандартных методик. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело является агликозилированным, например, за счета экспрессии в негликозилирующей системе.

8. Варианты Fc.

Согласно некоторым вариантам реализации в Fc-область антитела согласно настоящему изобретению могут быть введены модификации аминокислот с получением варианта Fc-области. Согласно некоторым вариантам реализации вариант Fc-области обладает некоторыми, однако не всеми эффекторными функциями. Такие антитела могут быть полезны, например, во вариантах применения, для которых важно время полужизни антитела in vivo о, но некоторые эффекторные функции необязательны или пагубны. Примеры эффекторных функций включают комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) и антитело-направленную опосредованную комплементом цитотоксичность (АЗКЦ). Многочисленные замены или делеции, обеспечивающие измерение эффекторной функции, известны в данной области техники.

Согласно некоторым вариантам реализации Fc модифицирован. Согласно некоторым вариантам реализации шарнир антитела IgG1 или IgG4 модифицирован. Модификация шарнирной области стабилизирует антитело и предотвращает образование нежелательных биспецифических антител. Согласно некоторым вариантам реализации указанная модификация содержит L234A, L235A, и/или G237A в соответствии со схемой нумерации Kabat или остатки с номерами 117, 118 и 120, соответственно, где остатки пронумерованы в соответствии с любой из SEQ ID NO: 334. Согласно некоторым вариантам реализации указанная модификация содержит EU S228P или S241P в соответствии со схемой нумерации Kabat или остаток номер 108 в соответствии с SEQ ID NO: 335. Согласно некоторым вариантам реализации IgG Fc конструируют для модуляции эффекторной функции антитела (см. источник: Wang et al., Protein Cell, 2018, Jan; 9(1): 63-73), который включен посредством ссылки в настоящий документ полностью, включая все чертежи).

Неограничивающие примеры анализов in vitro для оценки АЗКЦ-активности представляющей интерес молекулы приведены в патентах США № 5500362 и № 5821337; в источниках: Hellstrom et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1986, 83:7059-7063; Hellstrom et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1985, 82:1499-1502; и Bruggemann et al., J. Exp. Med, 1987, 166:1351-1361. Подходящие эффекторные клетки для таких анализов включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и естественные клетки-киллеры (NK). Согласно альтернативному или дополнительному варианту АЗКЦ-активность представляющей интерес молекулы может быть оценена in vivo с применением модели на животных, такой как описанная в источнике: Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1998, 95:652-656.

Могут также быть проведены анализы связывания C1q для подтверждения того, что указанное антитело неспособно связывать C1q и поэтому не имеет КЗЦ-активности. Примеры анализов связывания C1q включают описанные в WO 2006/029879 и WO 2005/100402.

Анализы активации комплемента включают описанные, например, в источниках: Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods, 1996, 202:163-171; Cragg et al., Blood, 2003, 101:1045-1052; и Cragg and Glennie, Blood 2004, 103:2738-2743.

Связывание и in vivo о выведение FcRn (определение времени полужизни) могут также быть измерены, например, с применением способов, описанных в источнике: Petkova et al., Intl. Immunol, 2006, 18:1759-1769.

9. Получение антител.

9.1. Получение антигенов.

Антиген HLA-G для применения при получении антител может представлять собой интактный HLA-G или фрагмент HLA-G. Указанный интактный HLA-G или фрагмент HLA-G может быть представлен в форме выделенного белка или экспрессирован клеткой. Другие формы HLA-G, подходящие для получения антител, очевидны для специалистов в данной области техники.

9.2. Моноклональные антитела.

Моноклональные антитела могут быть получены, например, с применением гибридомного способа, впервые описанного в источнике: Kohler et al., Nature, 1975, 256:495-497, и/или способами с рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). Моноклональные антитела могут также быть получены, например, с применением фаговых или дрожжевых библиотек. См. например, патенты США № 8258082 и № 8691730.

В гибридомном способе мышь или другое подходящее животное-хозяина иммунизируют для стимуляции образования лимфоцитов, которые продуцируют или способны продуцировать антитела, специфически связывающиеся с белком, использованным для иммунизации. Как вариант, лимфоциты могут быть иммунизированы in vitro. Затем лимфоциты сливают с клетками миеломы с применением подходящего агента для слияния, такого как полиэтиленгликоль, с получением гибридомной клетки. См. Goding J.W., Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 3rd ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA.

Гибридомные клетки высевают и культивируют в подходящей культуральной среде, которая содержит одно или более веществ, которые ингибируют рост или выживание неслитых исходных клеток миеломы. Например, если в исходных клетках миеломы отсутствовал фермент гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT или HPRT), культуральная среда для гибридом, как правило, включает гипоксантин, аминоптерин и тимидин (среда HAT), вещества, которые предотвращают рост дефицитных по HGPRT клеток.

Подходящие клетки миеломы представляют собой клетки, эффективно сливающиеся, поддерживающие стабильное продуцирование высоких уровней антитела выбранными антителопродуцирующими клетками; и чувствительные к условиям среды, таким как присутствие или отсутствие среды HAT. Из таких клеток предпочтительными линиями клеток миеломы являются линии миеломы мышей, например, происходящие из опухолей мышей MOP-21 и MC-11 (доступные в Центре клеток Института Солка, Сан-Диего, Калифорния), и клетки SP-2 или X63-Ag8-653 (доступные в Американской коллекции типовых культур, Роквилл, Мэриленд). Также были описаны линии клеток миеломы человека и гетеромиеломы мыши-человека для получения моноклональных антител человека. См. например, Kozbor, J. Immunol, 1984, 133:3001.

После идентификации гибридомных клеток, которые продуцируют антитела с требуемой специфичностью, аффинностью и/или биологической активностью, выбранные клоны могут быть субклонированы с применением процедур серийного разведения и культивированы стандартными способами. См. Goding, выше. Подходящие культуральные среды для указанной цели включают, например, среду D-MEM или RPMI-1640. Кроме того, гибридомные клетки могут быть культивированы in vivo о в виде асцитных опухолей в организме животного.

ДНК, кодирующая моноклональные антитела, может быть легко выделена и секвенирована с применением стандартных процедур (например, с применением олигонуклеотидных зондов, способных к специфическому связыванию с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи указанных моноклональных антител). Соответственно, гибридомные клетки могут служить в качестве подходящего источника ДНК, кодирующей антитела с требуемыми свойствами. После выделения указанную ДНК можно поместить в экспрессионные векторы, которыми затем трансфицируют клетки-хозяева, такие как бактерии (например, E. coli), дрожжи (например, виды Saccharomyces или Pichia), клетки COS, клетки яичника китайского хомячка (CHO) или клетки миеломы, при иных обстоятельствах не продуцирующие антитело, для получения указанных моноклональных антител.

9.3. Гуманизированные антитела.

Гуманизированные антитела могут быть получены путем замены большинства или всех структурных частей моноклонального антитела соответствующими последовательностями антител человека. Таким образом образуется гибридная молекула, в которой только антиген-специфическая вариабельная область, или CDR состоит из не являющейся человеческой последовательности. Способы получения гуманизированных антител включают описанные, например, в источниках: Winter and Mil stein, Nature, 1991, 349:293-299; Rader et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1998, 95:8910-8915; Steinberger et al., J. Biol. Chem., 2000, 275:36073-36078; Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1989, 86:10029-10033; и патентах

США № 5585089, № 5693761, № 5693762 и № 6180370.

9.4. Антитела человека.

Антитела человека могут быть получены с применением различных методик, известных в данной области техники, например, с применением трансгенных животных (например, гуманизированных мышей). См., например, Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1993, 90:2551; Jakobovits et al., Nature, 1993, 362:255-258; Bruggermann et al., Year in Immuno., 1993, 7:33; и патенты США № 5591669, № 5589369 и № 5545807. Антитела человека могут также происходить из библиотек фагового дисплея (см., например, Hoogenboom et al., J. Mol. Biol, 1991, 227:381-388; Marks et al., J. Mol. Biol, 1991, 222:581-597; и патенты США № 5565332 и № 5573905). Антитела человека могут также быть продуцированы активированными in vitro В-клетками (см., например, патенты США. № 5567610 и № 5229275). Антитела человека могут также происходить из дрожжевых библиотек (см., например, патент США № 8691730).

10. Векторы, клетки-хозяева и рекомбинантные способы.

Согласно настоящему изобретению также предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела против HLA-G, векторы и клетки-хозяева, содержащие указанные нуклеиновые кислоты, и рекомбинантные методики получения указанных антител.

Для рекомбинантного получения антитела кодирующая его нуклеиновая кислота может быть выделена и встроена в реплицируемый вектор для дальнейшего клонирования (т.е. амплификации ДНК) или экспрессии. Согласно некоторым аспектам указанная нуклеиновая кислота может быть получена путем гомологичной рекомбинации, например согласно описанию в патенте США № 5204244.

В данной области техники известно множество разных векторов. Компоненты вектора обычно включают, не ограничиваясь перечисленными, одно или более из следующего: сигнальная последовательность, точка начала репликации, один или более маркерных генов, энхансерный элемент, промотор и последовательность терминации транскрипции, например согласно описанию в патенте США № 5534615.

Подходящие клетки-хозяева включают любые прокариотические (например, бактериальные), низшие эукариотические (например, дрожжевые) или высшие эукариотические клетки (например, клетки млекопитающих). Подходящие прокариоты включают эубактерии, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, энтеробактерии, такие как Escherichia (E. coli), Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella (S. typhimurium), Serratia (S. marcescans), Shigella, Bacilli (B. subtilis и B. licheniformis), Pseudomonas (P. aeruginosa) и Streptomyces. Один из подходящих для клонирования хозяев E. coli представлен E. coli 294, но подходят и другие штаммы, такие как E. coli B, E. coli X1776 и E. coli W3110.

Наряду с прокариотами эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, также подходят для применения в качестве хозяев для клонирования или экспрессии кодирующих антитело против HLA-G- векторов. Saccharomyces cerevisiae, или обычные пекарские дрожжи, представляет собой часто используемый низший эукариотический микроорганизм-хозяина. Однако также доступны и подходят для применения некоторые другие рода, виды и штаммы, такие как Schizosaccharomyces pombe, Kluyveromyces (K. lactis, K. fragilis, K. Bulgaricus, K. wickeramii, K. waltii, K. drosophilarum, K. thermotolerans и K. marxianus), Yarrowia, Pichia pastoris, Candida (C. albicans), Trichoderma reesia, Neurospora crassa, Schwanniomyces (S. occidentalis), и такие мицелиальные грибы как, например Penicillium, Tolypocladium и Aspergillus (A. nidulans и A. niger).

Подходящие клетки-хозяева млекопитающих включают клетки COS-7, клетки HEK293; клетки почки новорожденного хомяка (BHK); клетки яичника китайского хомячка (CHO); клетки Сертоли мыши; клетки почки африканской зеленой обезьяны (VERO-76); и т.п.

Клетки-хозяева, используемые для получения антитела против HLA-G согласно настоящему изобретению, могут культивироваться в различных средах. Коммерчески доступные среды, такие как, например, среда Хэма P10, минимальная питательная среда (MEM), RPMI-1640 и модифицированная по способу Дульбекко среда Игла (DMEM) подходят для культивирования клеток-хозяев. Кроме того, могут применяться любые из сред, описанных в источниках: Ham et al., Meth. Enz., 1979, 58:44; Barnes et al., Anal. Biochem., 1980, 102:255; и в патентах США № № 4767704, 4657866, 4927762, 4560655 и 5122469, или WO 90/03430 и WO 87/00195.

В любые из указанных сред могут быть при необходимости добавлены гормоны и/или другие факторы роста (такие как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), соли (такие как хлорид и фосфат натрия, кальция, магния), буферы (такие как HEPES), нуклеотиды (такие как аденозин и тимидин), антибиотики, микроэлементы (по определению - неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне), и глюкоза или эквивалентный источник энергии. Любые другие необходимые добавки могут также быть включены в подходящих концентрациях, известных специалистам в данной области техники.

Условия культивирования, такие как температура, pH, и т.п., соответствуют ранее используемым для клетки-хозяина, выбранной для экспрессии, и очевидны специалисту в данной области техники..

При использовании рекомбинантных методик антитело может быть продуцировано внутриклеточно, в периплазматическом пространстве или непосредственно секретировано в среду. Если антитело про-

дуцируется внутриклеточно, то на первом этапе удаляют частицы дебриса, то есть клетки-хозяева или лизированные фрагменты, например, с помощью центрифугирования или ультрафильтрации. Например, в источнике: Carter et al. (Bio/Technology, 1992, 10:163-167) описана процедура выделения антител, которые секретируются в периплазматическое пространство E. coli. Вкратце, клеточную пасту размораживают в присутствии ацетата натрия (pH 3,5), ЭДТК и фенилметилсульфонилфторида (PMSP) на протяжении приблизительно 30 минут. Клеточный дебрис может быть удален центрифугированием.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело продуцируют в бесклеточной системе. Согласно некоторым аспектам указанная бесклеточная система представляет собой систему транскрипции и трансляции in vitro согласно описанию в источнике: Yin et al., mAbs, 2012, 4:217-225, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки. Согласно некоторым аспектам в указанной бесклеточной системе используют бесклеточный экстракт эукариотической клетки или прокариотической клетки. Согласно некоторым аспектам указанная прокариотическая клетка представлена E. coli. Бесклеточная экспрессия антитела может быть полезна, например, если антитело накапливается в клетке в виде нерастворимого агрегата, или если выход при периплазматической экспрессии незначителен.

Если антитело секретируется в среду, супернатанты из таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с использованием коммерчески доступного фильтра для концентрации белка, например, блока для ультрафильтрации Amicon® или Millipore® Pellcon®. На любом из описанных этапов может быть добавлен ингибитор протеазы, такой как PMSP, для ингибирования протеолиза, а также антибиотики для предотвращения роста непредусмотренных загрязняющих агентов.

Композиция с антителом, полученная из клеток, может быть очищена с применением, например, хроматографии с гидроксиапатитом, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии; в частности, подходящим способом очищения является аффинная хроматография. Пригодность белка A в качестве аффинного лиганда зависит от вида и изотипа какого-либо Fc-домена иммуноглобулина в составе антитела. Белок A может применяться для очищения антител на основе тяжелых цепей γ1, γ2 или γ4 человека. (Lindmark et al., J. Immunol. Meth., 1983, 62:1-13). Белок G подходит для всех изотипов мыши и для γ3 человека (Guss et al., EMBO J., 1986,5:1567-1575).

Матрица, к которой присоединен аффинный лиганд, чаще всего представлена агарозой, однако доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или поли(стиролдивинил)бензен, обеспечивают более высокую скорость потока и меньшее время обработки, чем может обеспечить агароза. Если антитело содержит домен CH3, для очищения подходит смола BakerBond ABX®.

Также доступны и могут применяться специалистом в данной области техники другие методики очищения белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, ВЭЖХ с обращенной фазой, хроматография на силикагеле, хроматография на гепарин-сефарозе®, хроматофокусирование, ДСН-ПААГ-электрофорез и осаждение сульфатом аммония.

После любого предварительного этапа (этапов) очищения смесь, содержащая представляющее интерес антитело и загрязняющие примеси, может быть подвергнута хроматографии гидрофобного взаимодействия с низким pH, с использованием элюирующего буфера с pH от приблизительно 2,5 до приблизительно 4,5, которую обычно проводят при низких концентрациях соли (например, от приблизительно 0 до приблизительно 0,25 M соли).

11. Фармацевтические композиции и способы введения.

Любое из антител согласно настоящему изобретению может быть представлено в любой подходящей фармацевтической композиции и введено любым подходящим путем. Подходящие пути введения включают, не ограничиваясь перечисленными, ингаляционное, внутриартериальное, внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, назальное, парентеральное, легочное и подкожное введение.

Фармацевтическая композиция может содержать одно или более фармацевтических вспомогательных веществ. Могут применяться любые подходящие фармацевтические вспомогательные вещества, и специалист в данной области техники способен выбрать подходящие фармацевтические вспомогательные вещества. Соответственно, фармацевтические вспомогательные вещества, перечисленные ниже, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения. Дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества включают, например, описанные в источнике: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтическая композиция содержит противовспенивающий агент. Может применяться любой подходящий противовспенивающий агент. Согласно некоторым аспектам указанный противовспенивающий агент выбирают из спирта, простого эфира, масла, воска, силикона, поверхностно-активного вещества и комбинаций перечисленного. Согласно некоторым аспектам указанный противовспенивающий агент выбирают из минерального масла, растительного масла, этилен-бис-стеарамида, парафинового воска, сложноэфирного воска, воска жирного спирта, длинноцепочечного жирного спирта, мыла жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты, силиконгликоля, фторсиликона, сополимера полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, полидиметил-

ксилоксана-диоксида кремния, простого эфира, октилового спирта, каприлового спирта, сорбитантриолеата, этилового спирта, 2-этил-гексанола, диметикона, олеилового спирта, симетикона и комбинаций перечисленного.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит сорастворитель. Иллюстративные примеры сорастворителей включают этанол, поли(этилен) гликоль, бутиленгликоль, диметилацетамид, глицерин и пропиленгликоль.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит буфер. Иллюстративные примеры буферов включают ацетат, борат, карбонат, лактат, малат, фосфат, цитрат, гидроксид, диэтаноламин, моноэтаноламин, глицин, метионин, гуаровую камедь и моноглутамат натрия.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит носитель или наполнитель. Иллюстративные примеры носителей или наполнителей включают лактозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, хитозан, стеариновую кислоту, ксантановую камедь и гуаровую камедь.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество. Иллюстративные примеры поверхностно-активных веществ включают d-альфа-токоферол, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетримид, цетилпиридиния хлорид, докузат натрия, глицерил бегенат, глицерил моноолеат, лауриновую кислоту, макрогол 15 гидроксистеарат, миристиловый спирт, фосфолипиды, простые полиоксиэтиленалкиловые эфиры, сложные полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, полиоксиилглицериды, натрия лаурилсульфат, сложные эфиры сорбита и полиэтилен(гликоль)сукцинат витамина Е.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит предотвращающий комкование агент. Иллюстративные примеры предотвращающих комкование агентов включают фосфат кальция (трехосновный), гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и оксид магния.

Другие вспомогательные вещества, которые могут быть использованы с указанными фармацевтическими композициями, включают, например, альбумин, антиоксиданты, антибактериальные агенты, антимикотические агенты, биоразлагаемые полимеры, хелатирующие агенты, агенты для контролируемого высвобождения, разбавители, диспергирующие агенты, улучшающие растворение агенты, эмульгирующие агенты, гелеобразующие агенты, основы для мазей, улучшающие проникновение агенты, консерванты, солюбилизирующие агенты, растворители, стабилизирующие агенты и сахара. Конкретные примеры каждого из указанных агентов описаны, например, в руководстве: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), The Pharmaceutical Press, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит растворитель. Согласно некоторым аспектам указанный растворитель представляет собой солевой раствор, такой как стерильный изотонический солевой раствор или раствор декстрозы. Согласно некоторым аспектам указанный растворитель представляет собой воду для инъекций.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные фармацевтические композиции представлены в форме частиц, таких как микрочастицы или наночастицы. Микрочастицы и наночастицы может быть получены из любого подходящего материала, такого как полимер или липид. Согласно некоторым аспектам указанные микрочастицы или наночастицы представляют собой мицеллы, липосомы, или полимерсомы. Согласно некоторым вариантам реализации композиция согласно настоящему изобретению представлена фармацевтической композицией или единичной дозированной лекарственной формой. Фармацевтические композиции и единичные дозированные лекарственные формы согласно настоящему изобретению содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических антител.

В настоящий документ также включены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие антитело, поскольку вода может способствовать разложению некоторых антител.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные согласно настоящему изобретению, могут быть получены с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого влагосодержания или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, могут быть безводными, если предполагается значительный контакт с влагой и/или влажностью при изготовлении, упаковке и/или хранении.

Приготовление и хранение безводной фармацевтической композиции должны осуществляться таким образом, чтобы сохранить ее безводную природу. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, такие, чтобы их можно было включить в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, не ограничиваясь перечисленным, герметично запечатанную фольгу, пластик, контейнеры для единичных доз (например, флаконы), блистерные и контурные упаковки.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнитель-

но содержит одно антитело или оба антитела, к иммуноингибирующему рецептору или лиганду, и/или к иммуностимулирующему рецептору и/или лиганду. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере чего-либо одного из следующего: антитело против ILT2; антитело против ILT-4; антитело против ILT4; антитело против KIR2DL4; антитело против HLA-E; антитело против NKG2A; антитело против HLA-P; антитело против PD-L1; антитело против PD-I; антитело против CTLA4; антитело против CD38; антитело против CD73; антитело против рецептора A2A; антитело против рецептора A2B; антитело против двойного рецептора A2A/A2B или их комбинация; антитело против CD39; антитело против CD73; антитело против CD47; и/или низкомолекулярный ингибитор. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антитело против Tim-3; антитело против TIGIT; антитело против Vista; антитело против CD94; антитело против ILT2, антитело против ILT4, антитело против PD-L1 и/или антитело против CD47; низкомолекулярный ингибитор; биспецифический рекрутер Т-клеток, средство для CAR-T-клеточной терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, терапии на основе сконструированных клеток и/или адоптивной Т-клеточной терапии; онколитический вирус; химиотерапевтическое средство; и/или терапевтическое средство с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторные антитела, например, против CD19, против CD20, против EGPR, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2, против CD3 и/или против CCR4. Согласно некоторым вариантам реализации терапия с функцией АЗКЦ представляет собой усиленную терапию с функцией АЗКЦ. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эффектор усилен за счет афукозилирования, точечных мутаций, или иными способами.

11.1. Парентеральные лекарственные формы.

Согласно некоторым вариантам реализации предложены парентеральные лекарственные формы. Парентеральные лекарственные формы могут вводиться субъектам различными путями, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, подкожным, внутривенным (в том числе путем болюсной инъекции), внутримышечным и внутриартериальным. Поскольку их введение, как правило, подразумевает обход естественной защиты субъекта от загрязнителей, парентеральные лекарственные формы, как правило, стерильны или могут быть стерилизованы перед введением субъекту. Примеры парентеральных лекарственных форм включают, не ограничиваясь перечисленными, растворы, готовые для инъекций, сухие продукты, готовые к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемой основе для инъекций, суспензии, готовые для инъекций, и эмульсии.

Подходящие основы, которые могут применяться для обеспечения парентеральных лекарственных форм, хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными: воду USP для инъекций; водные основы, такие как, не ограничиваясь перечисленными, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой основы, такие как, не ограничиваясь перечисленными, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные основы, такие как, не ограничиваясь перечисленными, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Вспомогательные вещества, которые повышают растворимость одного или более антител согласно описанию в настоящем документе, могут также быть включены в указанные парентеральные лекарственные формы.

11.2. Дозировка и единичные лекарственные формы.

При терапии у человека врач определяет режим дозирования, который он считает наиболее подходящим для профилактики или направленной на излечение терапии, а также соответствующим возрасту, массе тела, состоянию и другим факторам, специфическим для пациента, подлежащего лечению.

Количество антитела или композиции, которое будет эффективным для предотвращения или лечения расстройства или одного или более его симптомов, зависит от природы и тяжести указанного заболевания или состояния, и пути, которым вводят антитело. Частота и дозировка также варьируют в зависимости от факторов, специфических для каждого субъекта, в зависимости от конкретной проводимой терапии (например, терапевтическими или профилактическими агентами), тяжести указанного расстройства, заболевания или состояния, способа введения, а также возраста, массы тела, реакции и анамнеза субъекта. Эффективные дозы могут быть экстраполированы на основании кривых зависимости ответа от дозы, полученных in vitro или в модельных тестовых системах на животных.

Согласно некоторым вариантам реализации примеры доз композиции включают миллиграммы или микрограммы антитела на килограмм массы тела субъекта или образца (например, от приблизительно 10 мкг на килограмм до приблизительно 50 миллиграммов на килограмм, от приблизительно 100 мкг на килограмм до приблизительно 25 миллиграммов на килограмм, или от приблизительно 100 мкг на килограмм до приблизительно 10 миллиграммов на килограмм). Согласно определенному варианту реализации дозировка по массе антитела согласно настоящему изобретению, которую вводят для предотвращения, лечения, ведения или облегчения расстройства или одного или более его симптомов у субъекта, составляет 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 10 мг/кг, или 15 мг/кг массы тела

субъекта; или более. Согласно другому варианту реализации дозировка указанной композиции или композиции, предложенной согласно настоящему изобретению, которую вводят для предотвращения, лечения, ведения или облегчения расстройства или одного или более его симптомов у субъекта, составляет от 0,1 мг до 200 мг, от 0,1 мг до 100 мг, от 0,1 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 25 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 15 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 7,5 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 до 2,5 мг, от 0,25 мг до 20 мг, от 0,25 до 15 мг, от 0,25 до 12 мг, от 0,25 до 10 мг, от 0,25 мг до 7,5 мг, от 0,25 мг до 5 мг, от 0,25 мг до 2,5 мг, от 0,5 мг до 20 мг, от 0,5 до 15 мг, от 0,5 до 12 мг, от 0,5 до 10 мг, от 0,5 мг до 7,5 мг, от 0,5 мг до 5 мг, от 0,5 мг до 2,5 мг, от 1 мг до 20 мг, от 1 мг до 15 мг, от 1 мг до 12 мг, от 1 мг до 10 мг, от 1 мг до 7,5 мг, от 1 мг до 5 мг или от 1 мг до 2,5 мг.

Доза может вводиться в соответствии с подходящим графиком, например, один, два, три раза или несколько раз еженедельно. В некоторых случаях может быть необходимо использовать дозировки антитела, выходящие за пределы диапазона, описанного в настоящем документе, как очевидно специалистам в данной области техники. Кроме того, следует отметить, что клинический специалист или лечащий врач знает, как и когда нужно прервать, скорректировать или прекратить терапию в соответствии с ответом субъекта.

Для применения при других заболеваниях и состояниях могут подходить другие терапевтически эффективные количества, как хорошо известно специалистам в данной области техники. Аналогичным образом, количество, достаточное для предотвращения, ведения, лечения или облегчения таких расстройств, однако недостаточное для возникновения или достаточное для снижения нежелательных явлений, ассоциированных с антителами согласно настоящему изобретению, также включено в описанные в настоящем документе дозировки и графики введения доз. Кроме того, в том случае, если субъекту вводят несколько доз композиции согласно настоящему изобретению, не все дозы должны обязательно быть одинаковыми. Например, вводимая доза может быть увеличена для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции или может быть уменьшена для снижения одного или более побочных эффектов, которые испытывает конкретный субъект.

Согласно некоторым вариантам реализации лечение или предотвращение может быть начато с применения одной или более нагрузочных доз антитела или композиции согласно настоящему изобретению, с последующим применением одной или более поддерживающих доз.

Согласно некоторым вариантам реализации доза антитела или композиции согласно настоящему изобретению может быть введена для достижения равновесной концентрации указанного антитела в крови или сыворотке субъекта. Равновесная концентрация может быть определена путем измерения в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники, или на основании физических характеристик субъекта, таких как рост, масса тела и возраст.

Согласно некоторым вариантам реализации введение одной и той же композиции может быть повторено и указанные введения могут быть разделены во времени по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами. Согласно другим вариантам реализации введение одного и того же профилактического или терапевтического агента может быть повторено и указанные введения могут быть разделены во времени по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами.

12. Терапевтическое применение.

В вариантах терапевтического применения антитела согласно настоящему изобретению вводят млекопитающему, как правило, человеку, в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, такой как известные в данной области техники и описанные выше в настоящем документе. Например, антитела согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку внутривенно в виде болюса, или могут быть введены путем непрерывной инфузии за некоторый период времени, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутриспинномозговым, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным, интратекальным или внутриопухолевым путями. Антитела также в подходящих случаях вводят перитуморальным, внутриочаговым или околоочаговым путями для оказания как местного, так и системного терапевтического эффекта. Внутрибрюшинное введение может быть особенно подходящим, например, при лечении опухолей яичников.

Антитела согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения любого заболевания или состояния, в которое вовлечен HLA-G, такого как рак, аутоиммунное заболевание и инфекция.

Антитела согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любого подходящего рака. Иллюстративные подходящие виды рака включают, например, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), адренокортикальную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, базально-клеточную карциному, опухоль головного мозга, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфому Беркитта, карциному неизвестного первичного происхождения, опухоль сердца, рак шейки матки, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хроническое миелопролиферативное новообразование, рак толстой кишки, рак ободочной и кишки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному, эмбриональную опухоль, рак эндометрия, эпен-

димому, рак пищевода, эстезионейробластому, фиброзную гистиоцитому, саркому Юинга, рак глаза, опухоль зародышевых клеток, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль ЖКТ, стромальную опухоль ЖКТ, гестационный трофобластный рак, глиому, рак головы и шеи, лейкоз ворсистых клеток, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфому Ходжкина, гипофарингиальный рак, интраокулярную меланому, опухоль островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, дольковую карциному in situ, рак легкого, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной срединной карциномой с участием гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, рак носовой полости и околоносовой пазухи, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоль гипофиза, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак лоханки почки и мочеточника, ретинобластому, рабдоидную опухоль, рак слюнной железы, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, опухоль спинного мозга, рак желудка, Т-клеточную лимфому, тератоидную опухоль, рак яичка, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак выбран из рака молочной железы, рака легкого, КРР, рака желудка, рака пищевода, нейробластомы, рака шейки матки и гематологического рака.

Антитела согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любого подходящего аутоиммунного заболевания. Иллюстративные подходящие аутоиммунные заболевания, или заболевания с аутоиммунной компонентой включают, например, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), острый некротический геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-КБМ/анти-БМК-нефрит, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (АБВУ), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (АТФ), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунную крапивницу, аксональные и нейрональные нейропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), синдром Чарга-Стросса, рубцовый пемфигоид/ доброкачественный пемфигоид слизистой оболочки, болезнь Крона, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, колит, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, демиелинизирующие нейропатии, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофиловый эзофагит, эозинофильный фасциит, узелковую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (темпоральный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (ранее называвшийся гранулематозом Вегенера), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна-Геноха, гестационный герпес, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), IgA-нефропатию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, иммунорегуляторные липопротеины, миозит с тельцами включений, воспалительное заболевание кишечника, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет типа 1), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склеротический лишай, деревянистый конъюнктивит, линейный IgA-дерматоз (LAD), волчанку (СКВ), болезнь Лайма (хроническую), болезнь Меньера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), язву Мурена, болезнь Муха-Габерманна, рассеянный склероз, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, нейромиелит зрительного нерва (нейромиелит Девика), нейтропению, рубцовый пемфигоид глаза, оптический неврит, палиндромный ревматизм, PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (ПНГ), синдром Парри-Ромберга, синдром Персонейджа-Тернера, воспаление pars plana (периферический увеит), пузырчатку, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, POEMS-синдром, узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы типа I, II и III, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, посткардиотомный синдром, прогестероновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный

склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический фиброз легких, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунитет против антигенов семенников и/или сперматозоидов, синдром скованного человека, подострый бактериальный эндокардит (ПИЭ), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, темпоральный артериит/гигантоклеточный артериит, тромботическую болезнь, тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, диабет типа 1, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (СМЗСТ), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз, витилиго и гранулематоз Вегенера (в настоящее время называемый гранулематозом с полиангиитом (ГПА).

Антитела согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любой подходящей инфекции. Иллюстративные подходящие инфекции включают, например, вирус гепатита A, вирус гепатита B, вирус гепатита C (HCV), вирус иммунодефицита человека (HIV) и другие вирусные инфекции.

Некоторые варианты реализации предусматривают лечение субъекта, страдающего раком, хронической инфекцией или воспалительным заболеванием, включающее этап введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество любых из антител, представленных в настоящем документе. Некоторые варианты реализации предусматривают лечение субъекта, страдающего раком, хронической инфекцией; или воспалительным заболеванием, включающее этап введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество любых из антител, представленных в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством другого антитела, представленного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой гематологический рак.

Некоторые варианты реализации предусматривают способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающий этап приведения популяции иммунных клеток указанного субъекта в контакт с фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество антитела, представленного в настоящем документе, в условиях, обеспечивающих модуляцию иммунной системы. Некоторые варианты реализации предусматривают способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающий этап приведения популяции иммунных клеток указанного субъекта в контакт с эффективным количеством любых из антител, представленных в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством другого антитела, представленного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит биспецифическое антитело или комплексообразующее антитело.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное биспецифическое антитело или комплексообразующее антитело вводят в количестве, достаточном для достижения у субъекта 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из:

a) ингибирования супрессии иммунитета;

b) снижения уровней регуляторных Т-клеток;

c) увеличения активности миелоидных клеток;

d) увеличения активности цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, B-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и/или дендритных клеток;

e) повышения фагоцитарной активности;

f) ингибирования метастазирования;

g) ингибирования роста опухоли; и/или

h) индукции регрессии опухоли.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное биспецифическое антитело связывает HLA-G и HLA-E.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта дополнительно включает проведение химиотерапии, проведение лучевой терапии и/или введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более иммуностимулирующих агентов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат антагонист ингибирующего рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из рецепторов ILT2, ILT3, ILT4, KIR2DL4, CTLA-4, PD-1, CD39, CD73, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIGIT, B7-H3, B7-H4, Tim3, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGP-B, NKG2A и/или иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR).

Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат агонист костимулирующего рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный костимулирующий рецептор содержит что-либо одно или более из OX40, CD2, CD27, ICAM-1, LPA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAPPR, HVEM,

CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMP7, NKp30, NKp46, NKp80, CD160 и/или лиганда CD83.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат цитокин. Согласно некоторым вариантам реализации указанный цитокин представляет собой по меньшей мере один из ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 и/или ИЛ-27. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат онколитический вирус. Согласно некоторым вариантам реализации указанный онколитический вирус включает один или более онколитический вирус из вируса простого герпеса, вируса везикулярного стоматита, аденовируса, вируса болезни Ньюкасла, вируса осповакцины или вируса Мараба. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат Т-клетку с химерным антигенным рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации иммуностимулирующие агенты содержат биспецифическое или мультиспецифическое направляемое Т-клетками антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат или состоят из АЗКЦ-компетентного антитела, которое может быть нацелено на CD19, CD20, EGPR, Her2, SLAMP7, CD52, BCMA, GD2, CD38 или CCR4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное АЗКЦ-компетентное антитело представляет собой эффекторное антитело, усиленное за счет афукозилирования, точечных мутаций, или иными способами.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат биспецифический рекрутер Т-клеток биспецифического рекрутера Т-клеток, средство для CART-терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, адоптивной Т-клеточной терапии

13. Варианты диагностического применения и способы диагностики.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела согласно настоящему изобретению используют в вариантах диагностического применения и/или способах диагностики. Например, антитело против HLA-G может подходить для применения в анализах на белок HLA-G. Согласно некоторым аспектам указанное антитело может применяться для детекции экспрессии HLA-G в различных клетках и тканях. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело может применяться для детекции растворимого HLA-G в жидкостях. Согласно некоторым вариантам реализации указанные жидкости содержат или состоят из крови, сыворотки, асцита и/или других жидкостей. Указанные анализы могут быть полезны, например, при оценке рака и аутоиммунного заболевания.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции экспрессируемого опухолью HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции растворимого HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ детекции включает детекцию или состоит из детекции экспрессии HLA-G на иммунных клетках.

В некоторых вариантах диагностического применения указанное антитело может быть помечено детектируемым фрагментом. Подходящие детектируемые фрагменты включают, не ограничиваясь перечисленными, радиоизотопы, флуоресцентные метки и фермент-субстратные метки. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения антитело против HLA-G не обязательно должно быть меченым, и его присутствие может быть детектировано с применением меченого антитела, которое специфически связывается с указанным антителом против HLA-G.

14. Реагенты для аффинного очищения.

Антитела согласно настоящему изобретению могут применяться в качестве агентов для аффинного очищения. В ходе указанного процесса антитела могут быть иммобилизованы на твердой подложке, такой как смола или фильтровальная бумага, с применением способов, хорошо известных в данной области техники. Иммобилизованное антитело приводят в контакт с образцом, содержащим белок HLA-G (или его фрагмент), который нужно очистить, после чего подложку промывают подходящим растворителем, который удаляет по существу весь материал в образце, за исключением белка HLA-G, который связан с иммобилизованным антителом. Наконец, подложку промывают другим подходящим растворителем, таким как глициновый буфер, pH 5,0, который отсоединяет белок HLA-G от антитела.

15. Наборы.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело против HLA-G согласно настоящему изобретению предложена в форме набора, т.е. упакованной комбинации реагентов в заранее заданных количествах с инструкциями для осуществления процедуры. Согласно некоторым вариантам реализации указанная процедура представляет собой диагностический анализ. Согласно другим вариантам реализации указанная процедура представляет собой терапевтическую процедуру.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный набор дополнительно содержит растворитель для восстановления антитела против HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело против HLA-G предложено в форме фармацевтической композиции.

Примеры

Пример 1. Отбор антител к HLA-G.

Антитела к HLA-G выбирали из синтетической библиотеки антител человека, присутствующих на поверхности дрожжевых клеток в формате IgG, как в общих чертах описано, например, в источниках:

WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663-670 (каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки), и более конкретно описано ниже. Последовательности и характеристики антител, выделенных из указанной рекомбинантной библиотеки, представлены в табл. S.

Восемь необученных синтетических дрожжевых библиотек антител человека, каждая с разнообразием ~10E+09, размножали согласно описанию в источниках: WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663-670; каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки. Первые два раунда отбора проводили с использованием метода сортировки на магнитных гранулах в системе Miltenyi MACS® согласно описанию в источнике: Siegel et al., J. Immunol. Meth., 2004, 286:141-153. Следующие раунды отбора проводили с применением сортировки на основе проточной цитометрии. Для всех раундов отбора антиген представлял собой биотинилированный HLA-G человека, и использовали снижающиеся в каждом последующем раунде концентрации антигена. Помимо отбора на антигене некоторые раунды отбора использовали для уменьшения количества неспецифических связывающих агентов с применением растворимых мембранных белков из клеток CHO (см. WO2014179363 и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663-670, каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки). Наряду с белками клеток CHO проводили деселекцию рекомбинантных белков HLA-A/B/C для сохранения специфического связывания с HLA-G. После последнего раунда сортировки дрожжи высевали и извлекали индивидуальные колонии для характеризации и назначения клонов для аффинного созревания.

Синтезировали представляющие интерес вариабельные домены антитела, кодон-оптимизируя их для максимизации транзиентной экспрессии в клетках-хозяевах. Указанные вариабельные области клонировали в экспрессионные векторы, содержащие константные домены иммуноглобулина человека, и подтверждали их последовательности. Парными векторами с тяжелыми и легкими цепями антитела трансфицировали клетки Expi293 с применением системы ExpiFectamine (Invitrogen). На 4 день собирали транзиентные культуры и титр IgG в осветленном супернатанте клеточной культуры оценивали с применением биослойной интерферометрии (BLI), используя Octet (ForteBio) помимо стандартов. Затем антитела очищали на колонке с белком A и элюировали с применением глицина с низким pH. Затем в очищенных образцах антител заменяли буфер или проводили диализ в буферы, совместимые с последующим анализом.

Чистоту антитела оценивали, пропуская образцы по ДСН-ПААГ и через аналитическую колонку для эксклюзионной хроматографии.

Перестановка легких цепей: плазмиды с тяжелыми цепями экстрагировали из необученных продуктов (описанных в настоящем документе) и трансформировали ими готовую необученную библиотеку легких цепей с разнообразием 10E+06. Отбор проводили согласно описанию выше, используя один раунд сортировки MACS и три раунда сортировки FACS со снижающимися количествами биотинилированного антигена HLA-G для соответствующих раундов.

Пример 2. Аффинное созревание.

Оптимизацию необученных клонов проводили с применением четырех стратегий созревания; диверсификации CDR-H1 и CDR-H2; диверсификации CDR-H3; диверсификации CDR-L1, L2 и L3; перестановки диверсифицированных тяжелых и легких цепей.

Отбор CDR-H1 и CDR-H2: области CDR-H3 из клонов, выбранных путем групповой диверсификации легких цепей, диверсификации легких цепей и клонов из исследованных необученных библиотек независимо рекомбинировали в готовые библиотеки с вариантами CDR-H1 и CDR-H2 с разнообразием >10E+8. Отбор проводили с применением антигена HLA-G. Для аффинного давления использовали снижающиеся концентрации антигена, а специфичность в отношении HLA-G поддерживали с помощью деселекции против антигенов HLA-A/B/C.

Отбор CDR-H3: после характеризации вариантов CDR-H1 и CDR-H2 клоны, связывающиеся с антигенами HLA, не представляющими собой HLA-G, удаляли. Также при необходимости устраняли нежелательные химические свойства вариабельных областей. Оставшиеся клоны, полученные в результате процедуры отбора CDR-H1 и CDR-H2, подвергали дополнительным раундам аффинного созревания посредством сканирующего димерного мутагенеза CDR-H3. Проводили отбор с применением HLA-G в качестве антигена в целом согласно описанию выше, за исключением использования сортировки FACS для всех раундов отбора.

Отбор CDR-L1, L2, L3: клоны, полученные в ходе процедуры отбора CDR-H1 и CDR-H2, подвергали дополнительным раундам аффинного созревания посредством мутагенеза легкой цепи. Разнообразие CDR-L1 и CDR-L2 получали из готовой библиотеки, а разнообразие CDR-L3 получали путем сканирующего мономерного мутагенеза. Проводили отбор с применением HLA-G в качестве антигена, начиная с одного раунда MACS с последующими тремя раундами FACS, используя способ для CDR-L1, L2, L3, описанный в настоящем документе.

Перестановка диверсифицированных тяжелых и легких цепей: продукты диверсификации CDR-H3 и диверсификации CDR-L1, L2, L3, описанные выше, рекомбинировали и проводили отбор с применением HLA-G в качестве антигена в целом согласно описанию выше, за исключением использования сортировки FACS для всех раундов отбора.

Пример 3. Аффинность связывания антител против HLA-G с рекомбинантным HLA-G.

Кинетику связывания измеряли с использованием системы Octet Red96 (Pall ForteBio) при 30°C в подвижном буфере (1× Pall ForteBio Kinetics Buffer, разведение в 1× ФСБ, pH 7,4). Вкратце, 0,16 мкг/мл биотинилированного рекомбинантного гетеротримера HLA-G/β2m/пептид загружали на стрептавидиновые (SA) биосенсоры до реакции связывания приблизительно 0,25 нм. После непродолжительного базового этапа в подвижном буфере на биосенсоры воздействовали полноразмерными mAb против HLA-G в варьирующих концентрациях (1,5, 3,0 или 30 нМ) для этапа связывания. Диссоциацию комплекса отслеживали при повторном погружении сенсоров в подвижный буфер на время до 30 мин. Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения ForteBio Octet DataAnalysis (версия 10) с вычитанием фона биосенсоров без HLA-G. Каждую сенсограмму аппроксимировали моделью связывания Ленгмюра 1:1 для определения скорости связывания и диссоциации путем полной локальной или частичной локальной аппроксимации. K_D рассчитывали из отношения k_d к k_a. Значения моновалентной аффинности получали с применением идентичных способов, только вместо IgG использовали Fab.

На фиг. 1 приведена таблица со значениями авидности и моновалентной аффинности антител против HLA-G в отношении рекомбинантного белка HLA-G. Для данных на фиг. 1 значение R^2 >0,98. Н.О.=не определено при использовании Fab. Значения K_D для авидности варьировали от 11,7 нМ до субпикомолярных при скоростях диссоциации (k_{off}) в диапазоне от 0,007 c^{-1} до предела скорости диссоциации в системе Octet ($1{,}0\times10^{-7}$ c^{-1}). Моновалентные значения K_D варьировали от 0,187 нМ до 208 нМ, однако значения моновалентной аффинности для клонов с меньшей авидностью не были определены.

Пример 4. Антитела, которые связываются с HLA-G и сортируются отдельно от остальных антител.

Связывание с гетеротримером рекомбинантного HLA-G при биннинге эпитопов определяли с использованием системы Octet Red96 (Pall ForteBio) при 30°C в подвижном буфере (1× Pall ForteBio Kinetics Buffer, разведение в 1× ФСБ, pH 7,4). Вкратце, 0,16 мкг/мл биотинилированного рекомбинантного гетеротримера HLA-G/β2m/пептид загружали на стрептавидиновые (SA) биосенсоры до реакции связывания приблизительно 0,25 нм. После непродолжительного базового этапа в подвижном буфере биосенсор погружали в 20 мкг/мл каждого mAb и оставляли до насыщения реакции связывания с HLA-G. Для этапа конкурентного связывания использовали эквимолярные концентрациям насыщающего mAb концентрации каждого mAb.

Биннинг эпитопов выполняли во всех направлениях (каждое антитело mAb использовали и как насыщающее mAb (этап связывания 1), и как конкурирующее mAb (этап связывания 2)). Отражающие ауто-блокирование сенсограммы показаны серым цветом. Сенсограммы без ауто-блокирования показаны черным цветом; сенсограммы черного цвета соответствуют парному биннингу mAb. Сенсограммы только для второго этапа связывания приведены на фиг. 2.

На фиг. 2A приведены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы, показывающие, что протестированные антитела, которые связывают HLA-G, могут быть разделены на три разных химических группы, одна из которых может быть разделена дополнительно. Сенсограммы серого цвета указывают на аутоблокирование; сенсограммы черного цвета указывают на парный биннинг. На оси Y отмечено количество насыщающего антитела; на оси X отмечено количество конкурирующего антитело.

На фиг. 2B приведены биослойные сенсограммы для антител (Fab), которые связывают HLA-G и могут быть разделены на две подгруппы более широкой группы 1. Fab группы 1a не блокируют конкурирующие Fab группы 1b. Однако Fab группы 1b блокируют Fab группы la. Согласно описанию выше, сенсограммы серого цвета указывают на ауто-блокирование, а сенсограммы черного цвета соответствуют парному биннингу. Ось Y соответствует насыщающему Fab, а ось X соответствует конкурирующему Fab.

Пример 5. Антитела против HLA-G, которые блокируют взаимодействие/связывание HLA-G с рекомбинантными ILT2 и ILT4.

Анализы блокирования связывания рекомбинантного гетеротримера HLA-G и рекомбинантного внеклеточного домена белков ILT2 или ILT4 проводили с использованием системы Octet Red96 (Pall ForteBio) при 30°C в подвижном буфере (1× Pall ForteBio Kinetics Buffer, разведение в 1× ФСБ, pH 7,4). Вкратце, 0,16 мкг/мл биотинилированного рекомбинантного гетеротримера HLA-G/β2m/пептид загружали стрептавидиновые (SA) биосенсоры до реакции связывания приблизительно 0,25 нм. После непродолжительного базового этапа в подвижном буфере биосенсор погружали в раствор каждого mAb в концентрации по меньшей мере в 200 нМ (до 0,5 мкМ для слабосвязывающих mAb) и оставляли до насыщения реакции связывания с HLA-G. Непосредственно после этого проводили второй этап связывания путем погружения в лунки, содержащие димеризованный ILT2 или ILT4. Димеры получали путем преинкубации His-меченого ILT2 или ILT4 с mAb против His (MAB050, R&D Systems). Реакцию связывания ILT2/ILT4 с насыщенным mAb HLA-G (сенсограммы черного цвета) сравнивали со связыванием HLA-G в отсутствие mAb против HLA-G (сенсограммы серого цвета).

Сенсограммы с второго этапа связывания показаны на фиг. 3. Приведенные сенсограммы соответствуют антителам, которые связывают и полностью блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 и ILT4,

например, антитела группы 1a и группы 1b 38381 и 38358, соответственно. Как было указано, сенсограммы серого цвета соответствуют связыванию ILT2 или ILT4 в отсутствие антитела; сенсограммы черного цвета соответствуют связыванию ILT2 или ILT4 в присутствии антитела.

На фиг. 3 также представлены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы для антител, которые связывают, но не блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 или ILT4, например, антител группы 3, таких как 33357. Сенсограммы серого цвета соответствуют реакции связывания ILT2 или ILT4 в отсутствие антитела; сенсограммы черного цвета соответствуют связыванию ILT2 или ILT4 в присутствии антитела.

На приведенных сенсограммах также представлены антитела, которые связывают и блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 или ILT4 с промежуточным эффектом, такие как антитело группы 2 38389.

Пример 6. Антитела против HLA-G связываются с HLA-G, экспрессируемым естественным образом на клетках JEG-3.

Исходные клетки JEG-3 или нокаутные по HLA-G клетки (JEG-3 KO) инкубировали со 100 нМ антителами против HLA-G в течение 2 ч при 4°C в промывочном буфере (забуференный фосфатом солевой раствор (ФСБ), 2% фетальная бычья сыворотка (ФБС) и 2 мМ ЭДТК). Затем клетки промывали в промывочном буфере и инкубировали с АФЦ-конъюгированным вторичным антителом (козы против цепи каппа IgG человека) в разведении 1:500 в промывочном буфере в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки промывали и ресуспендировали в 1% параформальдегиде/промывочном буфере с последующим сбором образцов с использованием проточного цитометра BD Fortessa X-20 (Becton Dickinson). Данные для образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10 (Tree Star, Inc.).

Результаты приведены на фиг. 4. Заштрихованная гистограмма отражает связывание изотипического контроля с клетками JEG-3 при такой же концентрации.

Пример 7. Антитела против HLA-G нейтрализуют супрессию, опосредованную взаимодействием HLA-G с ILT2 или ILT4, в анализе киллинга NKL.

Антитела против HLA-G нейтрализуют ингибирование цитотоксичности NKL за счет взаимодействия ILT2-HLA-G или ILT4-HLA-G. Клетки NKL (эффекторные клетки) инкубировали совместно с клетками 721.221 (целевые клетки), экспрессирующими или не экспрессирующими (±) HLA-G при соотношении E:T=4:1 в течение ночи при 37°C. Клетки 721.221 преинкубировали с Fab-фрагментами или полноразмерными интактными антителами против HLA-G в наномолярной концентрации (200 нМ) в течение 60 мин при 37°C. Перед предварительной обработкой антителом клетки 721.221 метили 1:1000 CellTrace Violet (CTV) (Invitrogen) в ФСБ с температурой 37°C.

После совместной инкубации в течение ночи клетки однократно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), а затем окрашивали 1:2000 необратимым красителем для определения жизнеспособности Fixable Viability Dye eFluor™ 780 (Invitrogen) в течение 30 мин при 4°C.

Клетки повторно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C, ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали % погибших клеток 721.221 с помощью проточно-цитометрического анализа на проточном питометре BD Celesta. Процент погибших клеток 721.221 определяли путем гейтирования по C TV-положительным клеткам с последующим делением положительной по Fixable Viability Dye части указанных клеток на общее количество положительных по CTV клеток.

Антитело MEM-G/9 представляет собой коммерчески доступное антитело (см. источник: Fournel et al., Tissue Antigens 200: 55: 510-518 (1999), который полностью, со всеми чертежами, включен посредством ссылки в настоящий документ).

На фиг. 5A (Fab-фрагменты) и 5B (интактный IgG) показан эффект на клетки NKL, эндогенно экспрессирующие ILT2. Для каждого антитела показан процент мертвых клеток (отмечен на чертежах как уникальный номер клона) наряду с контрольными значениями, соответствующими минимальному и максимальному киллингу в присутствии и в отсутствие HLA-G, соответственно. Как видно на фиг. 5, антитела группы 1 продемонстрировали наилучшую блокаду протестированных антител.

На фиг. 5C продемонстрирована дозозависимость блокады опосредованной HLA-G супрессии киллинга NKL за счет эндогенно экспрессируемого ILT2 для специфического Fab-фрагмента против HLA-G группы 1.

На фиг. 5D продемонстрирована дозозависимость блокады опосредованной HLA-G супрессии киллинга NKL за счет сконструированной экспрессии ILT4 (сконструированной линией клеток, модифицированной нокаутированием ILT2 и ретровирусной трансдукцией для экспрессии ILT4) для специфического Fab-фрагмента против HLA-G группы 1.

Пример 8. Fab-фрагменты антител против HLA-G обращают опосредованную HLA-G супрессию фагоцитоза макрофагами, цитотоксичность NK-клеток и активность $CD8^+$ T-клеток.

Обогащенную по $CD14^+$ клеткам популяцию дифференцировали в адгезивные макрофаги путем инкубирования при 37°C с 5% CO_2 в течение 7 дней в полной среде RPMI (cRPMI) с рекомбинантным M-КСФ человека. Клетки собирали через 7 дней, промывали и ресуспендировали в cRPMI. Клетки высевали в 96-луночный круглодонный планшет с плотностью 50000 клеток/лунку в 50 мкл cRPMI и инкубирова-

ли при 37°C, 5% CO_2, перед объединением с целевыми клетками.

Целевые клетки, состоящие либо из исходных клеток 721.221, либо из 721.221-HLA-G, окрашивали CTV (1:1000) при 37°C в ФСБ, промывали и высевали в cRPMI с плотностью 25 000 клеток на лунку. Затем клетки инкубировали с антителом против CD47 в присутствии или в отсутствие Fab против HLA-G в течение 1 ч при 37°C с 5% CO_2. Затем смесь 721.221 и антитела объединяли с макрофагами и инкубировали либо в течение 2 ч, либо в течение ночи при 37°C с 5% CO_2. Итоговое соотношение макрофагов и целевых клеток 721.221 составляло 2:1. После 2-часового либо ночного инкубирования клетки блокировали промывочным буфером/ BD Fc Block™ /2% сыворотки мыши в течение 20 мин, после чего окрашивали анти- CD11b и красителем для различения живых/мертвых клеток в течение 20 мин. Затем клетки промывали, ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали на проточном цитометре BD Fortessa. Данные для образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10.

В формате 2-часового анализа макрофаги анализировали на присутствие CTV в качестве показателя поглощения фагоцитами целевых CTV^+ клеток. Живые клетки гейтировали по $CD11b^+/CTV^+$ и указывали их количество в процентах от общего количества живых макрофагов. В анализе, проводившемся в течение ночи, оценивали киллинговую активность макрофагов путем измерения абсолютного количества оставшихся живых CTV^+ клеток на лунку.

На фиг. 6A приведено сравнение результатов анализа в 2-часовом и ночном формате с использованием антитела против HLA-G (Fab-фрагмента). В ночном анализе были получены результаты, аналогичные результатам 2-часового анализа с прямым измерением фагоцитоза целевых клеток. На фиг. 6B приведены результаты для Fab-фрагментов каждого антитела против HLA-G, которые тестировали в ночном анализе для определения уровня восстановленной фагоцитарной активности.

Чтобы продемонстрировать, что антитело против HLA-G нейтрализует ингибирование цитотоксичности первичных NK-клеток человека, экспрессирующие HLA-G целевые клетки (721.221-HLA-G) преинкубировали с репрезентативным антителом группы 1 (Fab-фрагмент), а затем культивировали совместно с первичными (эффекторными) NK-клетками человека от 3 разных доноров в соотношении E:T=4:1 в течение ночи при 37°C.

Перед предварительной обработкой антителом клетки 721.221 метили 1:1000 CellTrace Violet (CTV) (Invitrogen) в ФСБ с температурой 37°C.

После совместной инкубации в течение ночи клетки однократно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), а затем окрашивали а затем окрашивали 1:2000 необратимым красителем для определения жизнеспособности Fixable Viability Dye eFluor 780 (Invitrogen) в течение 30 мин при 4°C. Клетки промывали, ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали % погибших клеток 721.221 с помощью проточно-цитометрического анализа на проточном цитометре BD Celesta. Процент погибших клеток 721.221 определяли путем гейтирования по CTV-положительным клеткам с последующим делением положительной по Fixable Viability Dye части указанных клеток на общее количество положительных по CTV клеток.

Результаты показаны на фиг. 6C. Приведен процент мертвых целевых клеток для антитела группы 1 (Fab) вместе с контрольными значениями, соответствующими совместным культурам целевых клеток 721.221, экспрессирующих и не экспрессирующих HLA-G (обозначены на фигурах как "HLA-G" и "без HLA-G", соответственно). Изотипический контрольный Fab (Ctrl Fab) использовали в качестве отрицательного контроля.

Чтобы продемонстрировать обращение антителом против HLA-G опосредованную HLA-G супрессию цитотоксической функции первичных $CD8^+$ Т-клеток, $CD8^+$ Т-клетки человека, обработанные активатором CD3/CD28 (ImmunoCultTM, Stem Cell Technologies), в течение 1 ч смешивали с предварительно обработанными антителом клетками 721.221 (экспрессирующими и не экспрессирующими HLA-G) и совместно культивировали в течение ночи при 37°C. После ночной совместной инкубации добавляли раствор монензина (ThermoFisher) и eFluor 450-CD107a (ThermoFisher); итоговое количество каждого реагента составляло 0,5 мкг/мл для антитела и 2 мкМ для монензина. Аналитическую смесь инкубировали в течение 4 ч.

После инкубации клетки промывали и окрашивали в ходе нескольких этапов, включавших следующие: (1) окрашивание живых/мертвых клеток с применением красителя Fixable Viability Dye eFluor 780 (ThermoFisher); (2) блокирование Fc буфером для окрашивания (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), содержащим 6% нормальной сыворотки мыши и 5 мкл блокатора Fc человека Human TruStain FcX™ на образец (Biolegend), в течение 15 мин при 4°C; (3) окрашивание CD8 и ILT2 Alexa Fluor 700-CD8 (Biolegend, клон SKI) и PE-CD85j/ILT2 (Biolegend, клон HP-F1, ThermoFisher); фиксация и пермеабилизация с применением реагента для фиксации/пермеабилизации (ThermoFisher); (5) внутриклеточное окрашивание конъюгированным с Brilliant Violet 711 антителом к ИФН-γ (Biolegend, клон 4S.B3) и АФЦ- конъюгированным антителом к ФНО-α (Biolegend, клон MAb11), разведенными в буфере для пермеабилизации (ThermoFisher) в течение 20 мин при 4°C. После этапов окрашивания клетки промывали, центрифугировали и ресуспендировали в буфере для окрашивания с последующим сбо-

ром образцов на проточном цитометре BD Fortessa X-20 с использованием пробоотборника с высокой пропускной способностью.

Данные FCS анализировали с использованием программного обеспечения для анализа FlowJo версии 10 (FlowJo, LLC). Устанавливали гейты для отбора одиночных клеток, живых клеток и клеток представляющего интерес типа. Популяции $CD8^+$ Т-клеток определяли на основании $CD8^+ILT2^+$ или $CD8^+ILT2^-$. Для определения процента клеток, положительных по CD107a, ИФН-γ или ФНО-α, выполняли гейтирование всех популяций $CD8^+$ Т-клеток и проводили определение с использованием клеток со всеми флуоресцирующими детектируемыми метками за исключением одной, и нестимулированных клеток.

Результаты, приведенные на фиг. 6D, демонстрируют, что блокада HLA-G антителом против HLA-G (репрезентативный клон группы 1) восстанавливала экспрессию CD107a, ИФН-γ и ФНО-α в $CD8^+$ $ILT2^+$ Т-клетках дозозависимым образом. Эффект от экспрессии HLA-G на целевых клетках или обработки антителом против HLA-G на клетки $CD8^+ILT2^-$ отсутствовал (данные не показаны).

Пример 9. Антитела против HLA-G, селективно связывающие HLA-G и не связывающиеся с классическими антигенами HLA класса I.

Связывание антител с антигенами HLA (97 разных антигенов, охватывающих гаплотипы HLA-A, -B и -C) определяли с использованием комбинированного анализа для скрининга HLA класса I LABScreen Single Antigen (One Lambda). Антитела в концентрации выше 300 нМ инкубировали с покрытыми одним антигеном гранулами LABScreen в буфере для связывания (забуференный фосфатом солевой раствор, 10% ФБС, 2 мМ ЭДТК) в 45 мин в темноте при комнатной температуре, аккуратно встряхивая. Гранулы двукратно промывали 200 мкл 1× промывочного буфера LABScreen в 96-луночном планшете с V-образным дном путем центрифугирования при 1500 g и удаления буфера аспирацией. Затем гранулы инкубировали с ФЭ-конъюгированными вторичными антителами (поликлональное антитело козы против человека или против мыши в 1× промывочном буфере) в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте при аккуратном встряхивании. После инкубации гранулы двукратно промывали, ресуспендировали в 90 мкл промывочного буфера, а затем переносили в 96-луночный планшет с плоским дном. Захват выполняли на приборе Luminex 100 и выводили данные в виде файла CSV. Результаты на основе значений средней флуоресцентной интенсивности для всех отдельных групп гранул с антигенами HLA сводили в таблицу.

Антитело 87G представляет собой коммерчески доступное антитело и относится к блокирующим антителам (см. источники: Odum et al., Eur. J. Immunol. 22: 2121-2131 (1991) и Lee et al., Immunity, 591-600 Volume 3, Issue 5 (1995), каждый из которых полностью, со всеми чертежами, включен посредством ссылки в настоящий документ).

Результаты представлены на фиг. 7. Показаны значения связывания (среднее значение флуоресцентного сигнала) с каждым отдельным антигеном HLA для каждого антитела против HLA-G.

Пример 10. Антитела против HLA-G, которые не связываются с классическими антигенами класса HLA, экспрессируемыми на физиологических уровнях на клетках B-LCL.

Связывание антител с природными белками HLA класса Ia на физиологических уровнях оценивали с помощью проточной цитометрии на совокупности из 28 линий клеток B-LCL (приведены в табл. X). Клетки получали из коллекции клеток Международной рабочей группы по гистосовместимости, включающей фонд линий клеток B-LCL, которые были HLA-типизированы. Клетки держали на среде RPMI-1640 с добавками, содержащей 15% фетальной бычьей сыворотки.

Для связывания антител антитела против HLA сначала конъюгировали с DyLight 650 (Thermo Fisher) путем мечения первичных аминов через сложноэфирный NHS-фрагмент. Неконъюгированный краситель удаляли, пропуская состав с антителом через смолу для удаления красителя. Эффективность конъюгации составляла от 1 до 3 молей DyLight 650 на моль антитела. Клетки линии B-LCL (в диапазоне от 10000 до 100000 клеток на лунку) инкубировали с 300 нМ меченых антител в холодном ФСБ, содержащем 10% ФБС и блокатор Fc человека (BD Biosciences). Через 2 ч при 4°C клетки двукратно промывали в холодном промывочном буфере (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК) с последующим сбором образцов инструментом BD FACS Celesta. Для оценки общей экспрессии HLA класса I, антитело ко всем HLA класса I, клон W6/32, конъюгированной с ФИТЦ, инкубировали отдельно с каждой индивидуальной линией клеток. Все линии клеток были выраженно положительными по экспрессии класса I (данные не показаны). Данные экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10. Гейтирование проводили на живых синглетных клетках с применением DAPI для различения живых/мертвых клеток. Для каждой линии клеток B-LCL показано среднее геометрическое значение MFI.

Таблица X

Идентификатор IHW	Альтернативный ID	Пол	Этническая принадлежность / Группа населения	Использование в IHW	HLA A*		HLA B*		HLA Cw*	
IHW09367	LCK		Азиаты	13	0203	1102	4601	380201	0702	1202
IHW09458	FH70EY	M		13	3002	6802	0801	5301	0401	07
IHW09383	FH9	M	Другое	13	2402	3303	4801	44032	0801	0701
IHW09397	DUG150		Неизвестно	13	02	680101	5802	4501	0602	1601
IHW09057	TEM	M	Евреи	10, 12	6601		3801		1203	
IHW09010	AMA	M	Алжирцы	10, 12	6802		5301		0401	
IHW09436	FH48	M	Белые европеоиды	13	2402	0201	4427	070201	070201	0704
IHW01167	1413–1090	M	Белые европеоиды	CEPH	680102	0201	0801	4402	0701	0501
IHW01075	1344–8354	Ж	Белые европеоиды	CEPH	2402	0301	4001	5101	030401	0102
IHW01185	1416–1337	M	Белые европеоиды	CEPH	0205	2501	4901	4402	0701	0501
IHW09431	FH43	M	Афроамериканцы	13	3001	3301	5301	8101	04	08
IHW01124	1362–8563	M	Белые европеоиды	CEPH	0201	2902	3501	4403	0401	1601
IHW01133	1362–8572	Ж	Белые европеоиды	CEPH	2902	2601	4403	4402	1601	0501
IHW01092	1346–8603	M	Белые европеоиды	CEPH	0201	1101	0702	3501	0702	0401
IHW09371	ISH4		Азиаты	13	0218	1101	1501	4601	0102	040101
IHW09433	FH45	M	Азиаты	13	1101	02	3802	4101	0702	17
IHW09380	FH6	M	Латиноамериканцы	13	2402	2901	2702	0705	1505	020202
IHW09411	FH29	Ж	Латиноамериканцы	13	0201	2902	1516	440301	1402	1601
IHW09401	TER-259		Белые/американские индейцы, США	13	3201	6802	0801	44020101	0102	07
IHW09398	FH18	Ж	Афроамериканцы	13	3601	7401	5301	5703	0401	0701
IHW09382	FH8	Ж	Афроамериканцы	13	110101	3402	8201	270502	0302	0102
IHW01026	1332–8257	Ж	Белые европеоиды	CEPH	0301	3001	3501	0702	0401	0702
IHW09409	FH27	M	Коренные американцы	13	310102	3401	350101	380201	0401	0702
IHW09452	FH64		Неизвестно	13	02	3201	44	1801	05	07
IHW01028	1332–8259	Ж	Белые европеоиды	CEPH	0301	0301	3501	2705	0401	020202
IHW01061	1341–8465	Ж	Белые европеоиды	CEPH	0201	680102	0702	0702	0702	0702
IHW01099	1347–8434	M	Белые европеоиды	CEPH	2501	0101	0801	1501	0701	0602
IHW01136	1362–8575	M	Белые европеоиды	CEPH	0101	1101	0702	5101	0702	1502

Результаты показаны на фиг. 8. Уровни связывания представлены в виде средних геометрических значений интенсивности флуоресценции. Клетки отрицательной по классу I линии клеток 721.221, экспрессирующие или не экспрессирующие HLA-G, использовали в качестве контрольных.

Пример 11. Критически важные аминокислотные детерминанты HLA-G, необходимые для связывания антитела к HLA-G.

Клетки LCL 721.221, транзиентно экспрессирующие различные точечные мутанты HLA-G, получали с применением системы трансфекции Neon® Transfection System (ThermoFisher Scientific). Клетки трансфицировали 1 мкг плазмиды на каждую точечную мутацию в формате реакции 10 мкл. Клетки культивировали в течение 72 ч перед окрашиванием антителами против HLA-G.

Клетки LCL 721.221 (экспрессирующие различные точечные мутанты или вариант с обменом домена, где первичная последовательность аминокислот, кодирующая домен альфа-3, была заменена на аналогичную последовательность из HLA-A*1101), инкубировали с каждым антителом (100 нМ) в промывочном буфере (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК) в течение 60 мин при 4°C. Затем клетки промывали холодным промывочным буфером и инкубировали флуоресцентно меченым вторичным антителом при 4°C в течение 30 мин. Пронумерованные антитела инкубировали с 1:500

меченым R-фикоэритрином антителом козы против IgG человека (Jackson ImmunoResearch). W6/32 инкубировали с 1:500 Alexa Fluor 488 антителом козы против IgG мыши (Jackson ImmunoResearch). MEMG/9 (Invitrogen) предварительно конъюгировали с аллофикоцианином. После инкубации с вторичным антителом клетки промывали и ресуспендировали в холодном промывочном буфере перед анализом с помощью проточной цитометрии на инструменте BD Celesta. Данные для образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10. Как показано на фиг. 9, мутация остатков 195, 197 и/или 198 приводит к утрате связывания антителами против HLA-G группы 1, что свидетельствует о критической важности указанных остатков, хотя и маловероятно, что они представляют собой единственные детерминанты для связывания антитела группы 1. Интересно, что биохимическая группа, определенная в Octet как группа 1a (фиг. 2B), может быть дополнительно подразделена на основании либо чувствительности к мутации остатка 197 (например, 38379), либо мутации остатка 198 (например, 38410).

На фиг. 9A представлена оценка связывания антител к HLA-G с различными формами HLA-G после сайт-направленного мутагенеза. На фиг. 9B приведены репрезентативные гистограммы для связывания антитела с каждым из трех точечных мутантов (P195S, Y197A, Y197H, E198A).

Пример 12. Ингибирование роста опухоли антителом против HLA-G, обладающим и не обладающим эффекторной функцией, в модели ксенотрансплантата на мышах с применением клеток 721.221, экспрессирующих HLA-G.

Мышам NOD/SCID имплантировали подкожно в правый бок 10 млн экспрессирующих HLA-G клеток 721.221 в матригеле. На 29 день после имплантации мышей случайным образом распределяли в группы на основе объема опухоли и дозировали внутрибрюшинно 300 мкг либо эффектор-компетентного антитела IgG1 против HLA-G человека (hIgG1 WT), либо такого же антитела против HLA-G с мутациями в Fc-домене, нейтрализующими взаимодействия с Fc-рецептором (hIgG1_AAA), или оставляли без лечения. Вторую дозу антитела вводили через три дня. Данные, представленные на фиг. 10, отражают процент изменения объема опухоли через шесть дней после проведения первоначального лечения. Указанные результаты демонстрируют, что антитело против HLA-G может ингибировать рост опухолей, экспрессирующих HLA-G, задействуя зависимые от Fc-рецептора эффекторные механизмы, которые могут включать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) или фагоцитоз (АЗКФ).

В табл. S приведены последовательности, упоминаемые в настоящем документе.

Таблица S

Последовательности

SEQ ID NO:	Область	Схема/Клон	Последовательность
1	CDR-H1	Chothia	GGSISSSDY
2	CDR-H1	Chothia	GGSISSSST
3	CDR-H1	Chothia	GGSISSSDT
4	CDR-H1	Chothia	GGSISSADN
5	CDR-H1	Chothia	GGSVSSSST
6	CDR-H1	Chothia	GYSISSGY
7	CDR-H1	Chothia	GYSILSGY
8	CDR-H1	Chothia	GYSISSGH
9	CDR-H1	Chothia	GYSISSGF
10	CDR-H1	Chothia	GFTFDNY
11	CDR-H1	Chothia	GFTFSDY
12	CDR-H1	Chothia	GFTFSSS
13	CDR-H1	Chothia	GGSISSSN
14	CDR-H1	Chothia	GGSISSSSY
15			
16			
17			
18	CDR-H1	Kabat	SSDYYWG
19	CDR-H1	Kabat	SSSTYWA
20	CDR-H1	Kabat	SSSTYWG
21	CDR-H1	Kabat	SSDTYWG
22	CDR-H1	Kabat	SADNYWG
23	CDR-H1	Kabat	SSSTYWS
24	CDR-H1	Kabat	SGYYWG

25	CDR-H1	Kabat	SGYYWF
26	CDR-H1	Kabat	SGHYWI
27	CDR-H1	Kabat	SGFYWT
28	CDR-H1	Kabat	SGYYWL
29	CDR-H1	Kabat	SGHYWT
30	CDR-H1	Kabat	NYAMH
31	CDR-H1	Kabat	DYYMS
32	CDR-H1	Kabat	SSAMA
33	CDR-H1	Kabat	SSNWWS
34	CDR-H1	Kabat	SSSYYWG
35			
36			
37			
38	CDR-H2	Chothia	YYSGS
39	CDR-H2	Chothia	SSSGS
40	CDR-H2	Chothia	HHSGA
41	CDR-H2	Chothia	HYSGS
42	CDR-H2	Chothia	AYSGS
43	CDR-H2	Chothia	SYNAL
44	CDR-H2	Chothia	YHSGS
45	CDR-H2	Chothia	YHSAS
46	CDR-H2	Chothia	SARAGI
47	CDR-H2	Chothia	ASSGSV
48	CDR-H2	Chothia	SGSGIT
49	CDR-H2	Chothia	SYSGS
50	CDR-H2	Chothia	SSSGST
51			

52			
53			
54	CDR-H2	Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
55	CDR-H2	Kabat	SISSSGSTYYNPSLKS
56	CDR-H2	Kabat	SIHHSGATYYNPSLKS
57	CDR-H2	Kabat	SIHYSGSTLYNPSLKS
58	CDR-H2	Kabat	SIHYSGSTYYNPSLKS
59	CDR-H2	Kabat	GIAYSGSTYYNPSLKS
60	CDR-H2	Kabat	SISYNALTYYNPSLKS
61	CDR-H2	Kabat	SIYHSGSTYYNPSLKS
62	CDR-H2	Kabat	GIYHSASTAYNPSLKS
63	CDR-H2	Kabat	GIYHSGSTYYNPSLKS
64	CDR-H2	Kabat	AIYHSGSTVYNPSLKS
65	CDR-H2	Kabat	GIYHSGSTAYNPSLKS
66	CDR-H2	Kabat	AISARAGITYYADSVKG
67	CDR-H2	Kabat	YIASSGSVIYYADSVKG
68	CDR-H2	Kabat	TISGSGITTWYADSVKG
69	CDR-H2	Kabat	EIYHSGSTNYNPSLKS
70	CDR-H2	Kabat	SISYSGSTYYNPSLKS
71	CDR-H2	Kabat	YISSSGSTIYYADSVKG
72			
73			
74			
75			
76	CDR-H3		GVRRAVPFDY
77	CDR-H3		GIARAVPFDY
78	CDR-H3		GPKRAVPFDY

79	CDR-H3		GVRRAVPFVD
80	CDR-H3		GVRRAVPFQR
81	CDR-H3		GTRRAVPFDY
82	CDR-H3		GVRRAVPFAD
83	CDR-H3		GIRRAVPFDY
84	CDR-H3		GQFRAVPFDY
85	CDR-H3		GGTHTYSRGPMDV
86	CDR-H3		GGTHTYSRGPFDV
87	CDR-H3		GGTPIYSRGPLDV
88	CDR-H3		GGGQTYSRGPLDV
89	CDR-H3		GGGATYSRGPLDV
90	CDR-H3		GGTHTYSRGPLDV
91	CDR-H3		GGTVKYSRGPLDV
92	CDR-H3		GGQVTYSRGPLDV
93	CDR-H3		GGEVTYSRGPLDV
94	CDR-H3		RIGYSYGTAPPFDV
95	CDR-H3		HGTPRAFDI
96	CDR-H3		GSRHLNAFNR
97	CDR-H3		GVYHYDPYGMDV
98	CDR-H3		TELGKMHFDY
99	CDR-H3		GSPRYMQD
100	CDR-H3		HSSLGTHNWFDP
101	CDR-H3		EGALSYSWLAAFDI
102			
103			
104			
105	CDR-L1		RASQSVSSSYLA

106	CDR-L1		GASQSVSSDYLA
107	CDR-L1		QASQAVSSNYLA
108	CDR-L1		GASQSVSSAFLA
109	CDR-L1		RASQSVSSTYLA
110	CDR-L1		QASQSVSSSYLA
111	CDR-L1		KASQAVSSSYLA
112	CDR-L1		EASQSVSSSYLA
113	CDR-L1		EASQSVSASYLA
114	CDR-L1		EASQSVSSAYLA
115	CDR-L1		RVSQSVSDAYLA
116	CDR-L1		EVSQSVSASYLA
117	CDR-L1		RASQSVSSAYLA
118	CDR-L1		RASNAVSSSYLA
119	CDR-L1		RASQSINSWLA
120	CDR-L1		AASQGISSDLA
121	CDR-L1		RASQDISTYLN
122	CDR-L1		RSSQSLLHSNGYNYLD
123	CDR-L1		RASQSISSYLN
124	CDR-L1		RASQSVSSNLA
125			
126			
127			
128	CDR-L2		GASSRAT
129	CDR-L2		GAYSLAT
130	CDR-L2		GASARAT
131	CDR-L2		GASSREA
132	CDR-L2		GASNRAA

133	CDR-L2		GASSRQD
134	CDR-L2		GASNRAT
135	CDR-L2		DASSRAS
136	CDR-L2		DASTRAT
137	CDR-L2		GASDRAN
138	CDR-L2		GASYRAT
139	CDR-L2		DASSLES
140	CDR-L2		SASSTQS
141	CDR-L2		DAFNLET
142	CDR-L2		LGSNRAS
143	CDR-L2		GASRRAT
144	CDR-L2		AASSLQS
145	CDR-L2		GASTRAT
146			
147			
148			
149	CDR-L3		QQAVHSPYT
150	CDR-L3		QWAVHSPYT
151	CDR-L3		QQVVHSPYT
152	CDR-L3		QQTVHSPYT
153	CDR-L3		QQAIHSPYT
154	CDR-L3		QQHSSYPPT
155	CDR-L3		QQHSLYPPT
156	CDR-L3		QQFSSYPPT
157	CDR-L3		QQVSSYPPT
158	CDR-L3		QQHSIYPPT
159	CDR-L3		QQYDSHIT

160	CDR-L3		QQAYLYPIT
161	CDR-L3		QQLPFLPIT
162	CDR-L3		MQALGGPWT
163	CDR-L3		QQYVSDPIT
164	CDR-L3		QQVGSSPIT
165	CDR-L3		QQSHLVPRT
166	CDR-L3		QQANHHPPFT
167			
168			
169			
170	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSS
171	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWAWIRQPPGKGLEWIGSISSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGIARAVPFDYWGQGTLVTVSS
172	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHHSGATYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGPKRAVPFDYWGQGTLVTVSS
173	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFVDWGQGTLVTVSS
174	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSA DNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNTQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFQRWGQGTLVTVSS
175	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGPEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSS
176	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSS

177	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGSISYNALTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGTRRAVPFDYWGQGTLVTVSS
178	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFADWGQGTLVTVSS
179	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSS
180	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGTLVTVSS
181	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGIRRAVPFDYWGQGTLVTVSS
182	VH		
183	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPMDVWGQGTTVTVSS
184	VH		QLQLQESGPRLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTS1CNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGGTHTYSRGPFDVWGQGTTVTVSS
185	VH		LVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGGTPIYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
186	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKDQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGQTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
187	VH		QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGATYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
188	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL

			KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
189	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG FYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
190	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTVKYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
191	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGQVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
192	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGEVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
193	VH		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNY AMHWVRQAPGKGLEWVSAISARAGITYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRIGYSYGTAPPFDVWGQGTTVTVSS
194	VH		QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYIASSGSVIYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHGTPRAFDIWGQGTTVTVSS
195	VH		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSS AMAWVRQAPGKGLEWVSTISGSGITTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGSRHLNAFNRWGQGTTVTVSS
196	VH		QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSS NWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVYHYDPYGMDVWGQGTTVTVSS
197	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARTELGKMHFDYWGQGTLVTVSS
198	VH		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSPRYMQDWGQGTLVTVSS
199	VH		QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSV

			KGRFTISRDNAICNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARHSSLGTHNWFDPWGQGTLVTVSS
200	VH		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC AREGALSYSWLAAFDIWGQGTMVTVSS
201			
202			
203			
204	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIK
205	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQSVSSD YLAWYQQKPGQAPRLLIYGAYSLATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQWAVHSP YTFGGGTKVEIK
206	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK
207	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQSVSSA FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK
208	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSST YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSREAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVHSP YTFGGGTKVEIK
209	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAIHSP YTFGGGTKVEIK
210	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK
211	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASQAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRQDGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK

212	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSYP PTFGGGTKVEIK
213	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
214	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFSSYP PTFGGGTKVEIK
215	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIK
216	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERAALSCRVSQSVSDA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIK
217	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEVSQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
218	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
219	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSIYP PTFGGGTKVEIK
220	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
221	V_L		DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSW LAWYQQKPGICAPKLLISDASSLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSHI TFGGGTKVEIK
222	V_L		DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCAASQGISSD LAWYQQKPGICAPKLLIYSASSTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYLYP ITFGGGTKVEIK

223	V_L		GVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISTY LNWYQQKPGKAPKLLIYDAFNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQLPFLPI TFGGGTKVEIK
224	V_L		DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LGGPWTFGGGTKVEIK
225	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSDP ITFGGGTKVEIK
226	V_L		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVGSSP ITFGGGTKVEIK
227	V_L		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHLVPR TFGGGTKVEIK
228	V_L		EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANHHPP FTFGGGTKVEIK
229			
230			
231			
232	IGG1AAAHC	33343	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKIIQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISICAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
233	IGG1 AAA HC	37268	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWAWIRQPPGKGLEWIGSISSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNIQFSLKLSSVTAADTAV

			YYCARGIARAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
234	IGGI AAA HC	37269	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHHSGATYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGPKRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
235	IGG1 AAA HC	37271	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFVDWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
236	IGG1 AAA HC	37272	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSA DNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFQRWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

			EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
237	IGG1 AAA HC	37277	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGPEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
238	IGG1 AAA HC	38373	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
239	IGG1 AAA HC	38375	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGSISYNALTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGTRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISICAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

240	IGG1 AAA HC	38379	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFADWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
241	IGG1 AAA HC	38381	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTI*S*KAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
242	IGG1 AAA HC	38383	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVICDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
243	IGG1 AAA HC	38386	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNIQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGIRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKS

			CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
244	IGG1 AAA HC	37273	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGQFRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVICDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GICEYKCKVSNICALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
245	IGG1 AAA HC	33361	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPMDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKICVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
246	IGG1 AAA HC	35624	QLQLQESGPRLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPFDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

			VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
247	IGG1 AAA HC	38410	LVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTPIYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
248	IGG1 AAA HC	38418	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKDQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGQTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKL\TQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
249	IG G1 AAA HC	38420	QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGATYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
250	IGG1 AAA HC	38421	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKG

			PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
251	IGG1 AAA HC	38422	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG FYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
252	IGG1 AAA HC	38424	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTVKYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
253	IGG1 AAA HC	38425	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGQVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKICVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

			PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
254	IGG1 AAA HC	38426	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTAYNPSL KSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGGEVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
255	IGG1 AAA HC	37323	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNY AMHWVRQAPGKGLEWVSAISARAGITYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRIGYSYGTAPPFDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTA.ALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTICNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
256	IGG1 AAA HC	38389	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYIASSGSVIYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHGTPRAFDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
257	IGG1 AAA HC	38358	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSS AMAWVRQAPGKGLEWVSTISGSGITTWYADSV

			KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGSRHLNAFNRWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVICDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKICVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
258	IGG1 AAA HC	33303	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSS NWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVYHYDPYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDICKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
259	IGG1 AAA HC	33342	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARTELGKMHFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
260	IGG1 AAA HC	33299	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSPRYMQDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS*S* SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

			AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
261	IGG1 AAA HC	33351	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHSSLGTHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
262	IGG1 AAA HC	33357	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC AREGALSYSWLAAFDIWGQGTMVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
263			
264			
265			
266	IGG4 HC	33343	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

			CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
267	IGG4 HC	37268	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWAWIRQPPGKGLEWIGSISSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGIARAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
268	I GG4 HC	37269	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHHSGATYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGPKRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
269	IGG4 HC	37271	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNTQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFVDWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
270	IGG4 HC	37272	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSA DNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFQRWGQGTLVTVSSASTKGPSV

			FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
271	IGG4 HC	37277	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGPEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
272	IGG4 HC	38373	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNIQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
273	IGG4 HC	38375	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGSISYNALTYYNPS LKSRVTISVDTSKNIQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

			NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
274	IGG4 HC	38379	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFADWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
275	IGG4 HC	38381	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
276	IGG4 HC	38383	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKITQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
277	IGG4 HC	38386	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGIRRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
278	IGG4 HC	37273	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSICNTQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGQFRAVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
279	IGG4 HC	33361	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPMDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
280	IGG4 HC	35624	QLQLQESGPRLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPFDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK

			SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
281	IGG4 HC	38410	LVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTPIYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS'VV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
282	IGG4 HC	38418	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKDQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGQTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
283	IGG4 HC	38420	QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGATYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
284	IGG4 HC	38421	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP

			SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
285	IGG4 HC	38422	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG FYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
286	IGG4 HC	38424	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTVKYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
287	IGG4 HC	38425	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGQVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT

			LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
288	IGG4 HC	38426	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGEVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
289	IGG4 HC	37323	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNY AMHWVRQAPGKGLEWVSAISARAGITYYADSV KGRFTISRDNSICNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARRIGYSYGTAPPFDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
290	IGG4 HC	38389	MSWIRQAPGKGLEWVSYIASSGSVIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHGTPRAFDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
291	IGG4 HC	38358	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSS AMAWVRQAPGKGLEWVSTISGSGITTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGSRHLNAFNRWGQGTTVTVSSASTKGPSVF

			PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
292	IGG4 HC	33303	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSS NWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVYHYDPYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTICVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
293	IG G4 HC	33342	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI*S*SS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARTELGKMHFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
294	IG G4 HC	33329	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSPRYMQDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

			QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
295	IGG4 HC	33351	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHSSLGTHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
296	IGG4 HC	33357	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC AREGALSYSWLAAFDIWGQGTMVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
297			
298			
299			
300	LC	33343	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
301	LC	37268	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

			QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
302	LC	37269	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
303	LC	37271	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
304	LC	37272	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
305	LC	37277	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQSVSSD YLAWYQQKPGQAPRLLIYGAYSLATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQWAVHSP YTFGGGTICVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
306	LC	38373	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
307	LC	38375	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQSVSSA FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK.RTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
308	LC	38379	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSST YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSREAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS

			GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
309	LC	38381	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAIHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
310	LC	38383	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
311	LC	38386	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASQAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRQDGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
312	LC	37273	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
313	LC	33361	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
314	LC	35624	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
315	LC	38410	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP

			PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
316	LC	38418	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
317	LC	38420	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
318	LC	38421	EIVLTQSPGTLSLSPGERAALSCRVSQSVSDA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
319	LC	38422	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEVSQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
320	LC	38424	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
321	LC	38425	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSIYP PTFGGGTICVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
322	LC	38426	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFS

			GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
323	LC	37323	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSW LAWYQQKPGKAPKLLISDASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSHIT FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSICDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
324	LC	38389	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCAASQGISSD LAWYQQKPGKAPKLLIYSASSTQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYLYPI TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
325	LC	38358	GVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISTY LNWYQQKPGKAPKLLIYDAFNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQLPFLPI TFGGGTICVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
326	LC	33303	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LGGPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSICDSTYSLSSTLTLSKADY EKHICVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
327	LC	33342	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSDP ITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
328	LC	33299	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVGSSP ITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAICVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

329	LC	33351	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHLVPR TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
330	LC	33357	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANHHPP FTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
331			
332			
333			
334	Fc для IGG1		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
335	Fc-область для IGG4		ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
336	Каппа область для LC		RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
337		hHLA-G1	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYF SAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDS ACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQ TDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLG

			SDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAA DTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWL HRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEAT LRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVE TRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVAGLVVLAA VVTGAAVAAVLWRKKSSD
338		hHLA-G5	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYF SAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDS ACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQ TDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLG SDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAA DTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWL HRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEAT LRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVE TRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPEPLMLRWSKEGDGGIMSVRESRSLSEDL
339		Яванский макак, HLA-AG	MAVMAPRTLLLVLSGVLALTQPRAGSHSMRYF YTAVSRPGRGQPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDA ESPRMEPRAPWVEQEGPEYWDRETQNMKTATQ TYQANLRTLLRYYNQSEAGSHTFQKMYGCDLG PDGRLLRGYEQFAYDGRDYIILNEDLRSWTAA DMAAQNTQRKWEAAGAAEQHRTYLEGECLEWL RRYLENGKETLQRADPPKTNVTHHPVSDYEAT LRCWALGFYPAEITLTWQRDGEEQTEDTELVE TRPTGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPKPLTLRWEPSSQSTILIVGIIAGLVLLGT VVTGAVVAAVMWRRKS
340		Макак-резус HLA-AG	MAVMAPRTLLLVLSGVLALTQTRAGSHSMRYF YTSMSRPGRGQPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDA ESPRMEPRAPWVEQEGPEYWDRETQNMKTATQ TYRENLRTLLRYYNQSEAGSHTIQKMYGCDLG PDGRLLRGYEQFAYDGRDYIALNEDLRSWTAA DMAAQFTQRKWEAAGAAEQHRTYLEGECLEWL RRYLENGKETLQRADPPKTNVTHHPVSDYEAT LRCWALGFYPAEITLTWQRDGEEQTEDTELVE TRPTGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPEPLTLRWEPSSQSTILIVGIIAGLVLLGT VVTGAVVAAVMWRRKSSDR
341		ECD hHLA-G с сигнальным пептидом	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYF S AAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDSA C PRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTD R MNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDG R LLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAADTAA Q ISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLE N

			GKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWAL G FYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDG T FQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLML R W
342		ECD hHLA-G без сигнального пептида	GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQ FVRFDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEET RNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQ WMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNE DLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYL EGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHH PVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQ TQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPEPLMLRW

Эквиваленты.

Описание, приведенное выше, может охватывать несколько отдельных изобретений с независимой полезностью. Хотя каждое из указанных изобретений было раскрыто в его предпочтительной форме (или формах), конкретные варианты реализации, раскрытые и проиллюстрированные в настоящем документе, не должны быть истолкованы как ограничивающие, поскольку возможны многочисленные изменения. Объект настоящих изобретений включает все новые и неочевидные комбинации и подкомбинации различных элементов, признаков, функций и/или свойств, описанных в настоящем документе. Приведенная ниже формула изобретения содержит некоторые конкретные комбинации и подкомбинации, рассматриваемые как новые и неочевидные. Изобретения, реализованные в виде других комбинаций и подкомбинаций признаков, функций, элементов и/или свойств, могут входить в объем, заявленный в настоящем документе; в заявках, испрашивающих приоритет на основании настоящей заявки; или в родственных заявках. Такие формулы изобретения, независимо от того, направлены ли они на другое изобретение или на то же самое изобретение, являются ли они более широкими, более узкими, равными или отличными по объему по сравнению с первоначальной формулой изобретения, также рассматриваются как включенные в предмет изобретения, описанный в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, которое специфически связывается с HLA-G (hHLA-G) человека, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), причем:

a) VH содержит:

i) определяющую комплементарность область (CDR) 1 VH-VHCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7; VHCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 44; и VHCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 93, причем указанные CDR определены по Chothia; или

ii) VHCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25; VHCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65; и VHCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 93, причем указанные CDR определены по Kabat; и

b) VL содержит:

i) VLCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 118; VLCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138; и VLCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 155, причем указанные CDR определены по Chothia и Kabat.

2. Антитело по п.1, содержащее последовательность VH, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 192, и последовательность VL, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 220.

3. Антитело по п.1 или 2, содержащее: i) тяжелую цепь последовательности SEQ ID NO: 254 и легкую цепь последовательности SEQ ID NO: 322 или ii) тяжелую цепь последовательности SEQ ID NO: 288 и легкую цепь последовательности SEQ ID NO: 322.

4. Антитело по любому из пп.1-3, представляющее собой моноклональное антитело.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

6. Фармацевтически приемлемая композиция по п.5, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из следующего:

a) антитела против ILT2;

b) антитела против ILT4;

c) антитела против KIR2DL4;

d) антитела против HLA-E;

e) антитела против NKG2A;

f) антитела против HLA-F;

g) антитела против PD-L1;

h) антитела против PD-1;

i) антитела против CD38;

j) антитела против CD39;

k) антитела против CD73;

l) антитела против рецептора A2A;

m) антитела против рецептора A2B;

n) антитела против двойного рецептора A2A/A2B или их комбинации;

o) антитела против CD47;

p) антитела против CTLA-4;

q) антитела против TIM-3;

r) антитела против TIGIT;

s) антитела против VISTA;

t) антитела против CD94;

u) низкомолекулярного ингибитора;

v) биспецифического рекрутера Т-клеток, средства для CART-терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, терапии на основе сконструированных клеток и/или адоптивной Т-клеточной терапии;

w) онколитического вируса;

x) химиотерапевтического средства;

y) терапевтического средства с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторные антитела, такие как антитела против CD19, против CD20, против рЭФР, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2 и/или против CCR4;

y1) антитела к иммуноингибирующему рецептору или лиганду и/или

y2) антитела к иммуностимулирующему рецептору или лиганду.

7. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по пп.1-4.

8. Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.7.

9. Прокариотическая или эукариотическая клетка-хозяин, содержащая вектор по п.8.

10. Набор для терапевтического применения, содержащий

антитело по любому из пп.1-4 и

растворитель для восстановления антитела против HLA-G.

11. Набор для диагностического применения, содержащий

антитело по любому из пп.1-4 и

растворитель для восстановления антитела против HLA-G.

12. Способ лечения субъекта, страдающего заболеванием, при котором присутствует стимулирующая регуляция экспрессии HLA-G, включающий этап введения субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антитела по любому из пп.1-4.

13. Способ по п.12, дополнительно включающий введение одного или более из следующего:

a) антитела против ILT2;

b) антитела против ILT4;

c) антитела против KIR2DL4;

d) антитела против HLA-E;

e) антитела против NKG2A;

f) антитела против HLA-F;

g) антитела против PD-L1;

h) антитела против PD-1;

i) антитела против CD38;

j) антитела против CD39;

k) антитела против CD73;

l) антитела против рецептора A2A;

m) антитела против рецептора A2B;

n) антитела против двойного рецептора A2A/A2B или их комбинации;

o) антитела против CD47;

p) антитела против CTLA-4;

q) антитела против TIM-3;

r) антитела против TIGIT;

s) антитела против VISTA;

t) антитела против CD94;

u) низкомолекулярного ингибитора;

v) биспецифического рекрутера Т-клеток, средства для CART-терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, терапии на основе сконструированных клеток и/или адоптивной Т-клеточной терапии;

w) онколитического вируса;

x) химиотерапевтического средства;

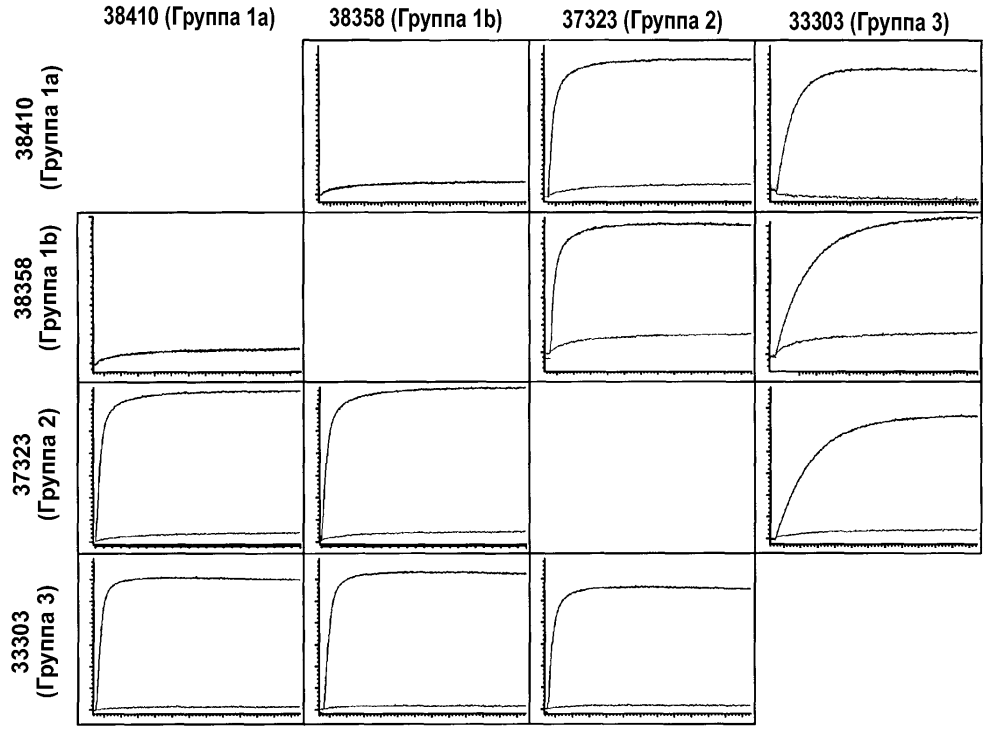
y) терапевтического средства с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторные антитела, такие как антитела против CD19, против CD20, против рЭФР, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2 и/или против CCR4, и/или

z) лучевой терапии.

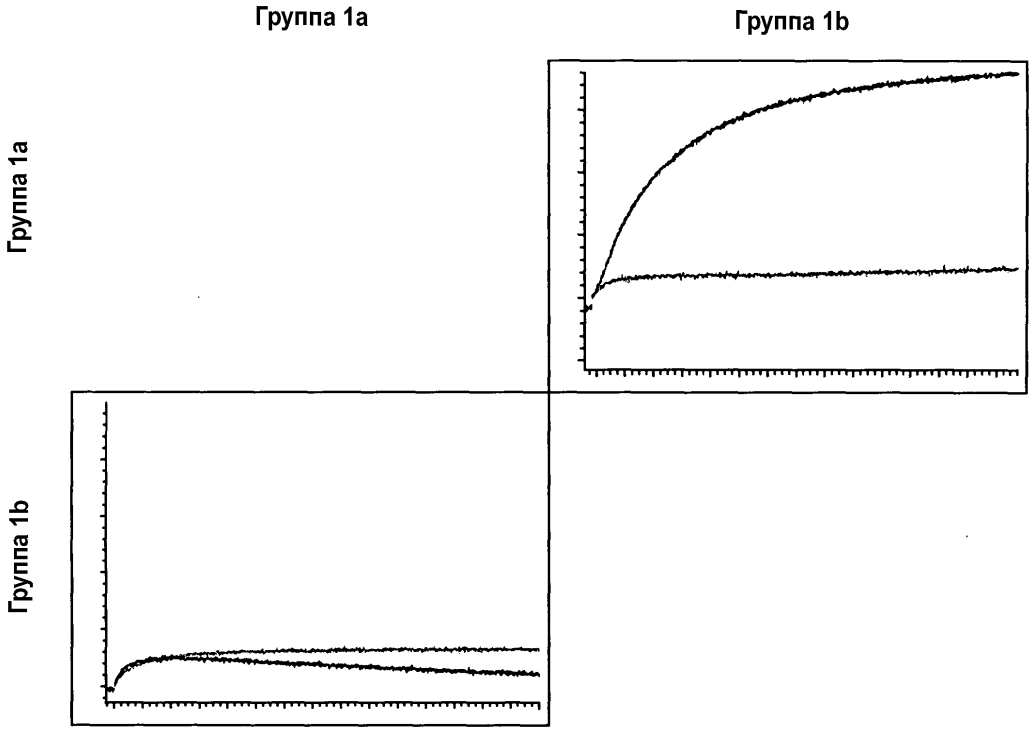
14. Способ по пп.12, 13, в котором заболевание, при котором присутствует стимулирующая регуляция экспрессии HLA-G, выбрано из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания, инфекции, хронической инфекции или воспалительного заболевания.

ID Клона	Авидность		Моновалентная аффинность	
	K_D (M)	k_{off} (S^{-1})	K_D (M)	k_{off}(S^{-1})
38373	1,16E-11	1,18E-05	1,16E-09	4,23E-04
38375	2,14E-11	4,01 E-05	2,83E-09	2,16E-03
38379	1,02E-11	1,61E-05	8,76E-10	4,05E-04
38381	7,17E-12	3,82E-05	1,31E-09	3,41 E-04
38383	2,02E-11	3,82E-05	1,73E-09	1,38E-03
38410	1,53E-11	2,36E-05	1,36E-09	4,12E-04
38418	5,18E-11	3,55E-05	2,22E-09	1,45E-03
38422	5,75E-11	3,86E-05	1,97E-09	1,26E-03
38425	1,52E-11	3,32E-05	1,45E-09	6,74E-04
38426	1,68E-11	2,33E-05	1,01E-09	3,22E-04
37323	6,16E-12	1,57E-05	3,13E-09	1,08E-03
38389	<1,0E-12	<1,0E-07	5,58E-10	2,00E-04
38358	6,02E-12	1,73E-05	1,87E-10	8,35E-05
33351	2,32E-10	1,21E-04	2,08E-07	3,19E-02
33357	1,48E-10	1,50E-05	8,15E-09	2,45E-03
33303	<1,0E-12	<1,0E-07	1,73E-08	2,90E-03
33342	1,73E-09	2,56E-05	Н.О.	
33343	1,54E-09	5,43E-03	Н.О.	
33299	1,46E-09	7,00E-03	Н.О.	
33361	1,17E-08	3,37E-03	Н.О.	

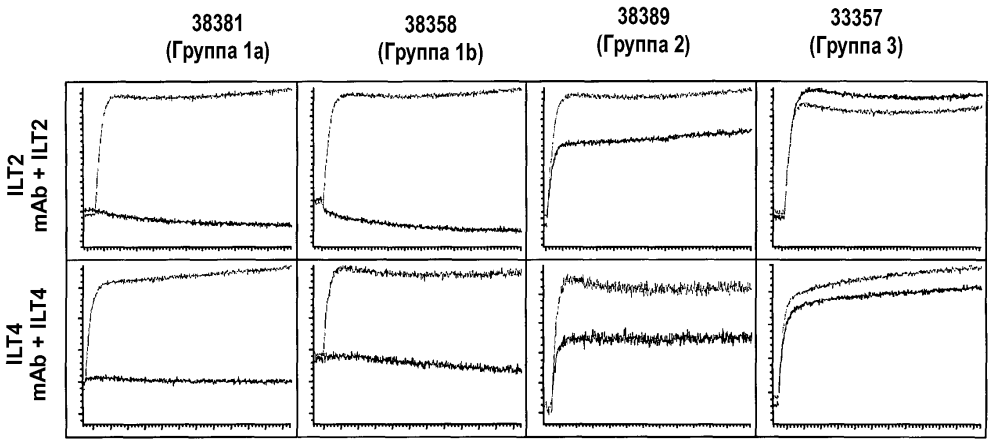
Фиг. 1


38410 (Группа 1a)
38358 (Группа 1b)
37323 (Группа 2)
33303 (Группа 3)
38410 (Группа 1a)
38358 (Группа 1b)
37323 (Группа 2)
33303 (Группа 3)

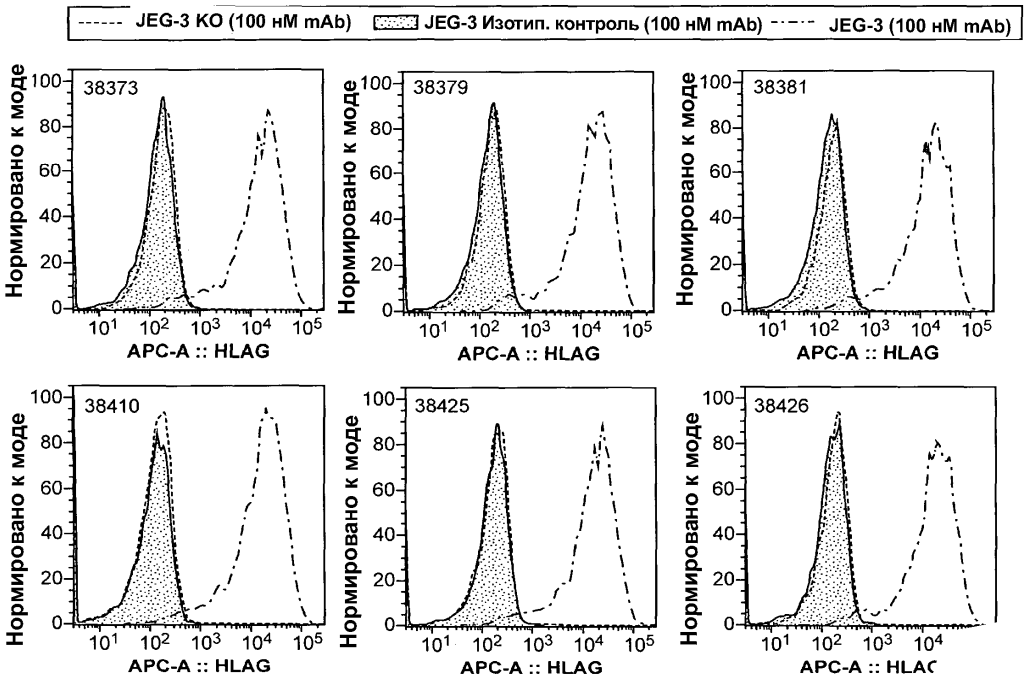
Фиг. 2A


Группа 1a
Группа 1b
Группа 1a
Группа 1b

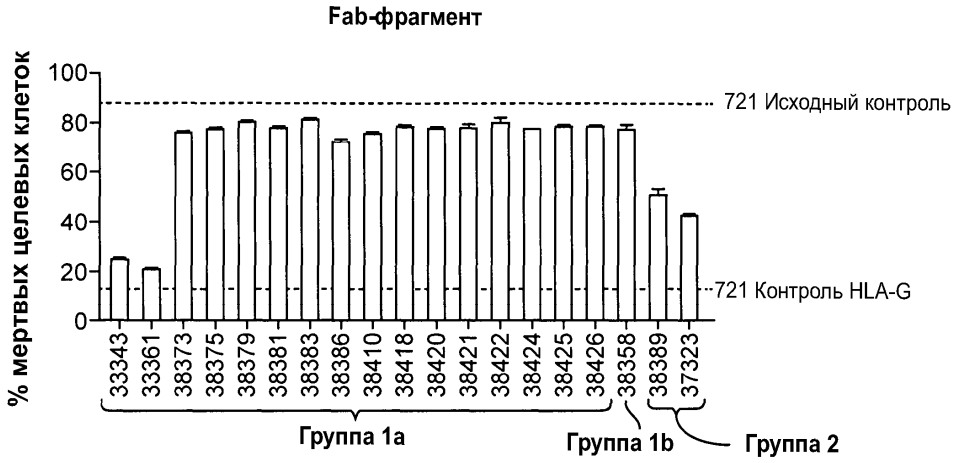
Фиг. 2B



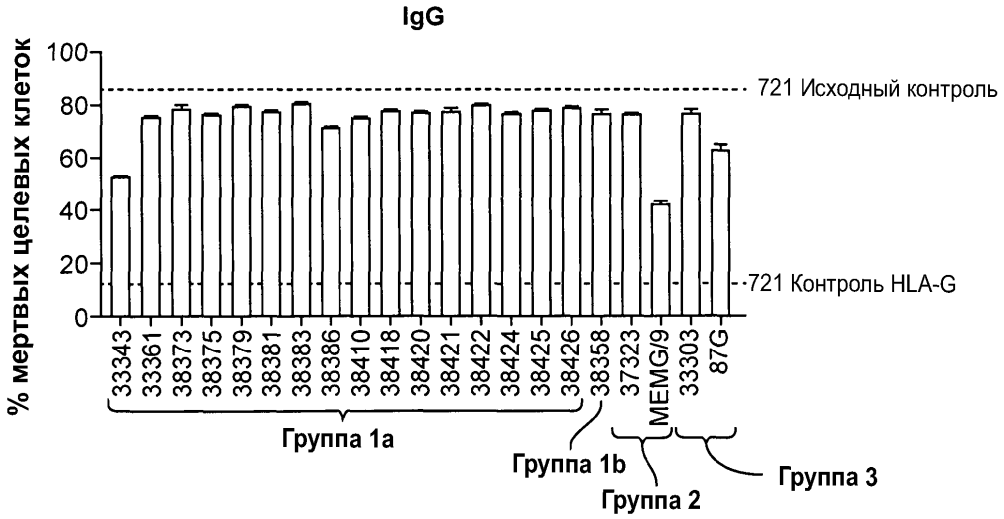
Фиг. 3



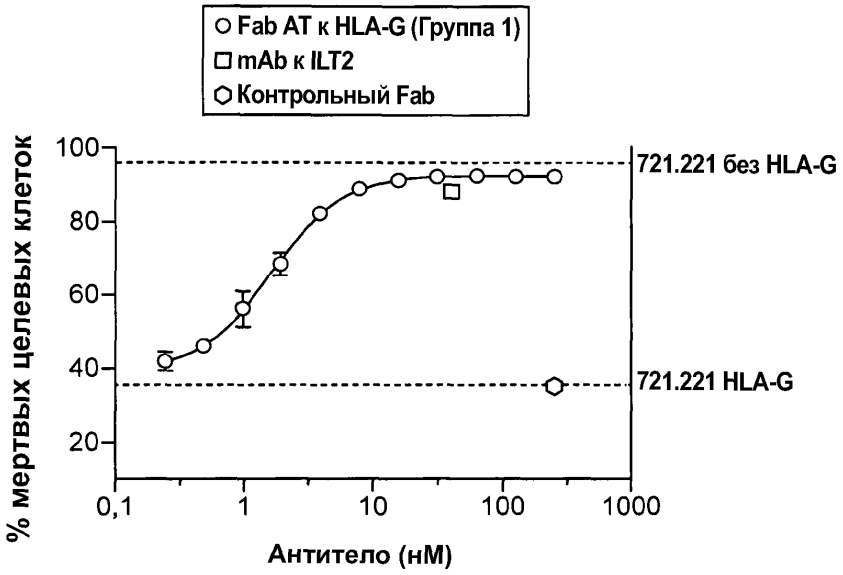
Фиг. 4



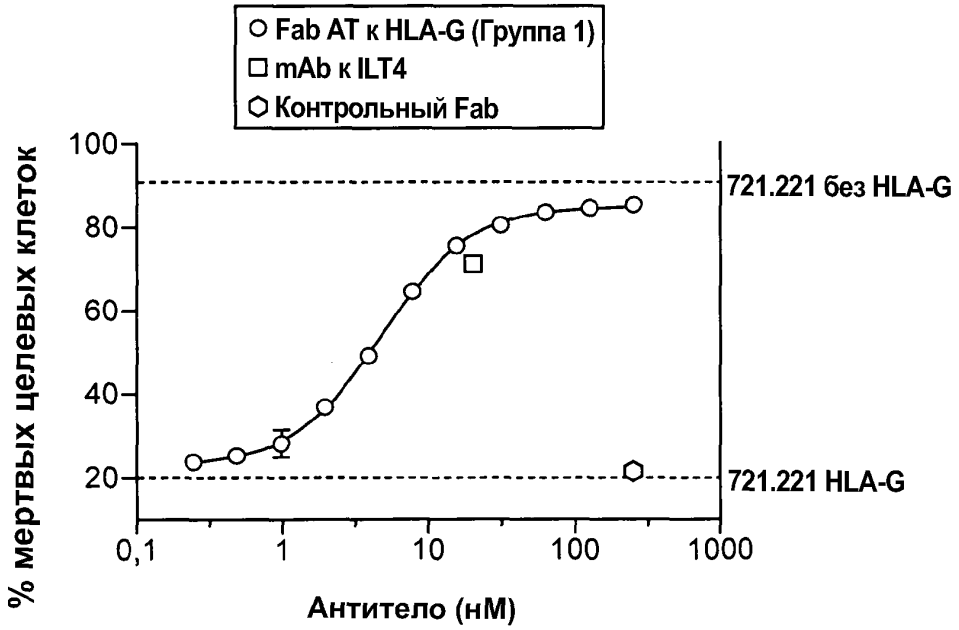
Фиг. 5A


IgG
% мертвых целевых клеток
100
80
60
40
20
0
721 Исходный контроль
721 Контроль HLA-G
33343
33361
38373
38375
38379
38381
38383
38386
38410
38418
38420
38421
38422
38424
38425
38426
38358
37323
MEMG/9
33303
87G
Группа 1a
Группа 1b
Группа 2
Группа 3

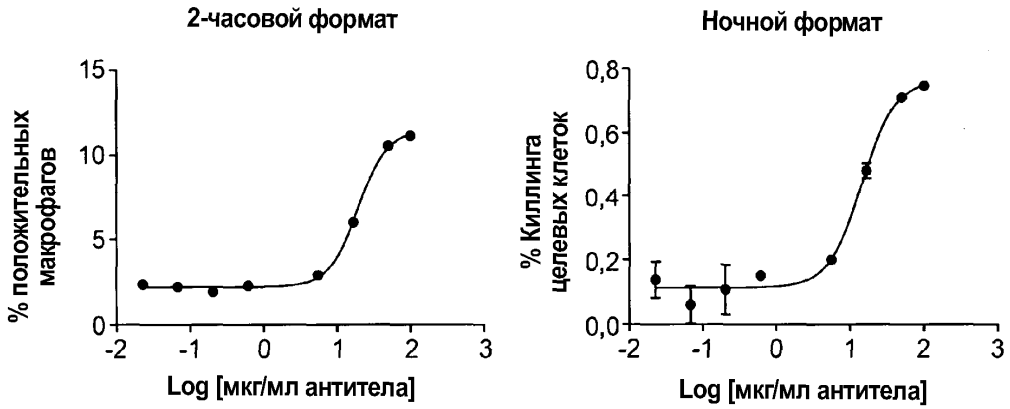
Фиг. 5B


Fab AT к HLA-G (Группа 1)
mAb к ILT2
Контрольный Fab
% мертвых целевых клеток
100
80
60
40
20
721.221 без HLA-G
721.221 HLA-G
0,1
1
10
100
1000
Антитело (нМ)

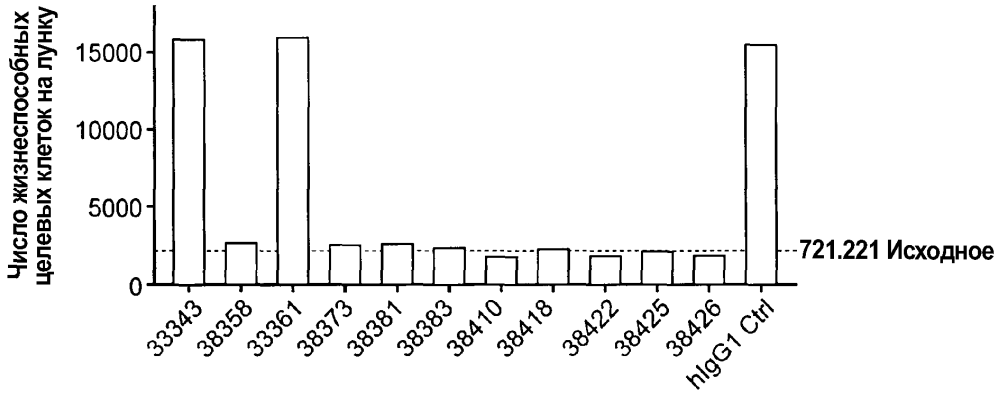
Фиг. 5C



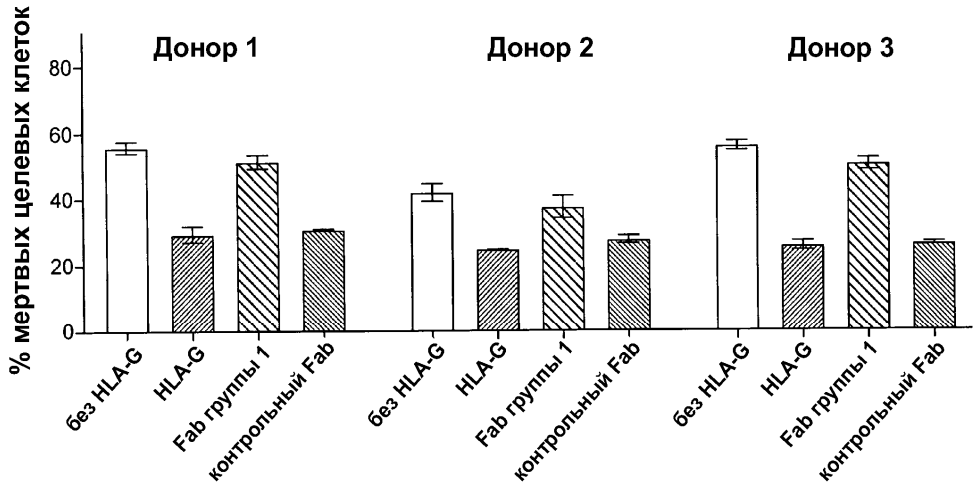
Фиг. 5D



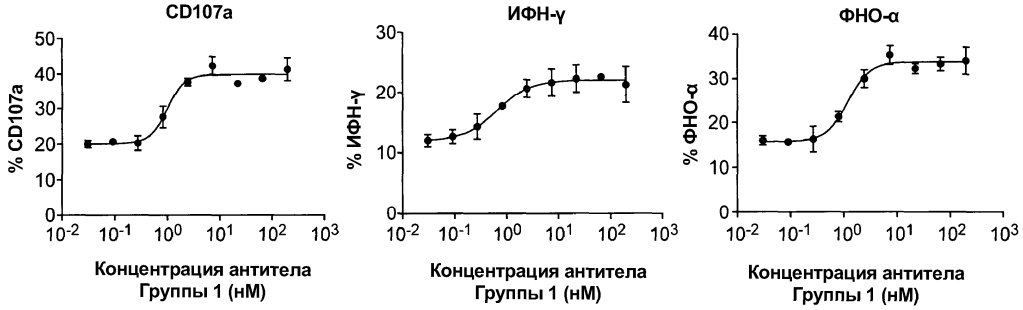
Фиг. 6A



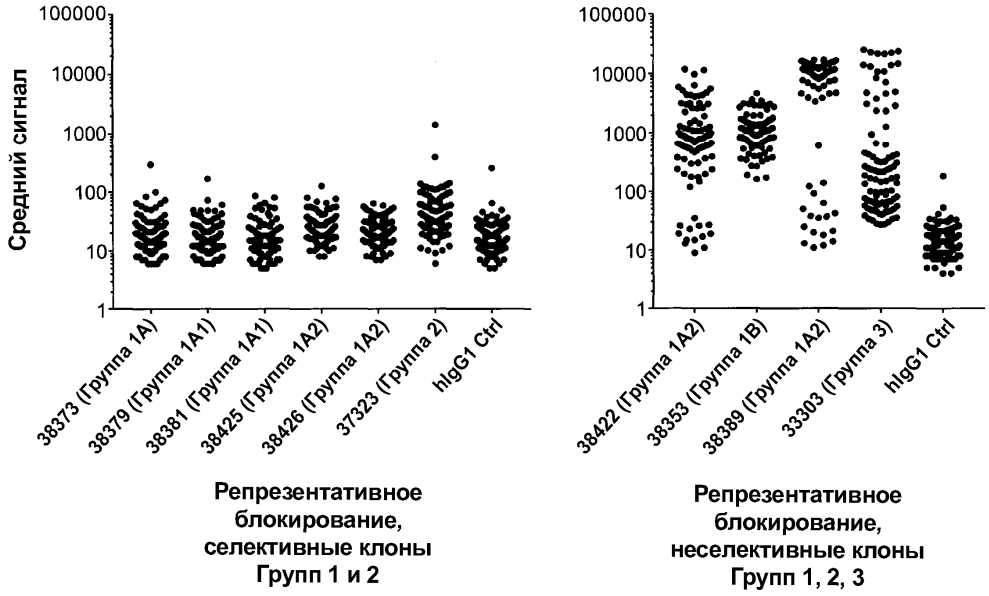
Фиг. 6B



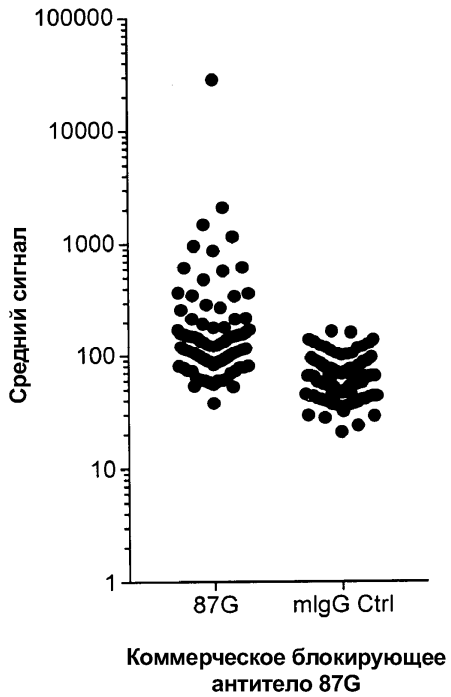
Фиг. 6C



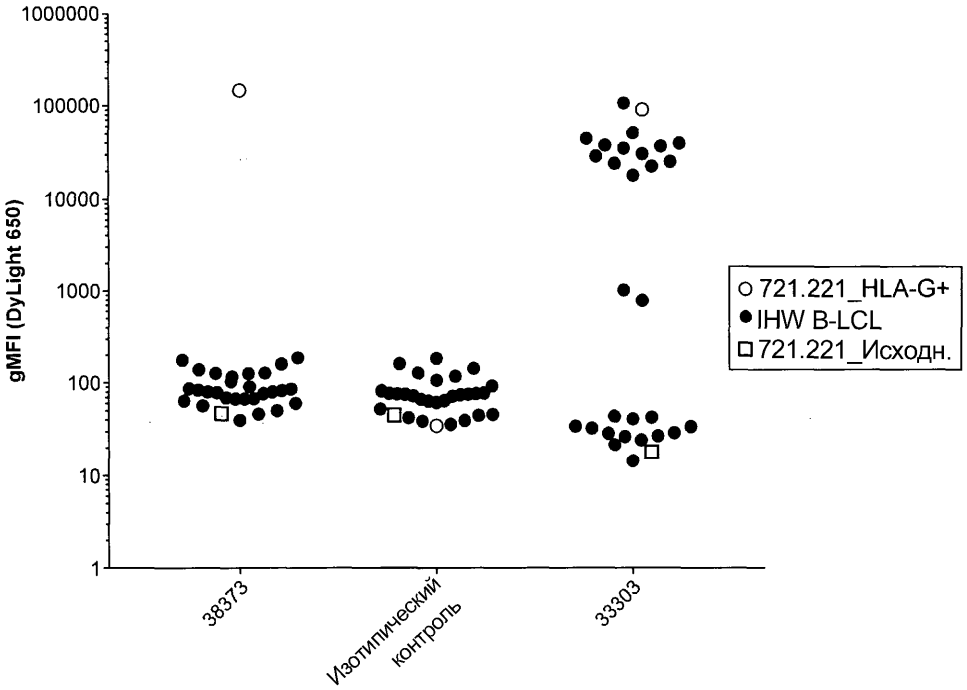
Фиг. 6D



Фиг. 7A


100000
10000
1000
100
10
1
Средний сигнал
87G
mIgG Ctrl
Коммерческое блокирующее антитело 87G

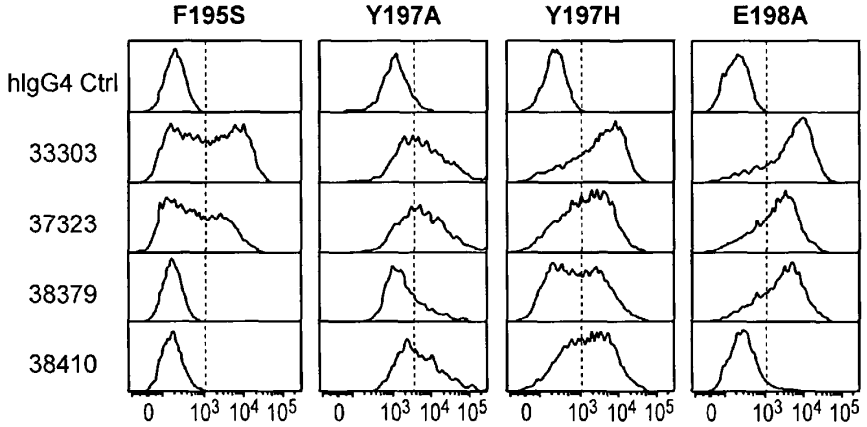
Фиг. 7B


1000000
100000
10000
1000
100
10
1
gMFI (DyLight 650)
38373
Изотипический контроль
33303
721.221_HLA-G+
IHW B-LCL
721.221_Исходн.

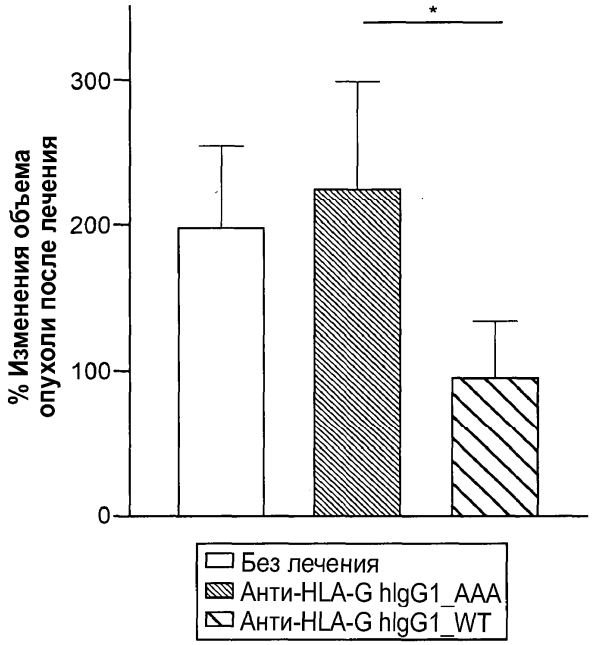
Фиг. 8

Примеры	Группа Octet	Замена альфа 3	R131A/ S132A	F195S	D196A	Y197A	Y197H	E198A
MEMG/9		++	++	++	++	+	++	++
W6/32		++	++	++	++	++	++	++
33303	3	++	-	++	++	++	++	++
37323	2	++	++	++	++	++	+	++
38358	1b	-	++	-	++	-	-	Н.П.
38373, 38375, 38379, 38381	1a	-	++	-	++	-	+	+
38410, 38418, 38422, 38426	1a	-	++	-	++	+	+	-

Фиг. 9А



Фиг. 9В



Фиг. 10