(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202491485 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.07

(22) Дата подачи заявки
2022.12.07

(51) Int. Cl. ***A61K 39/00*** (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА К МУТАНТНОМУ КАЛЬРЕТИКУЛИНУ (CALR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

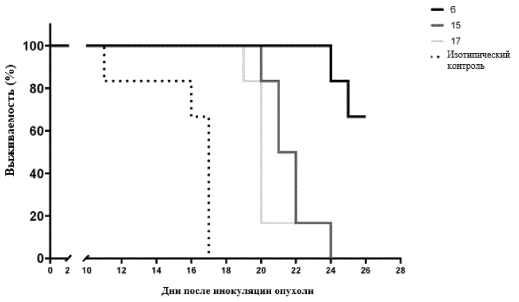
(31) **63/287,394; 63/288,479; 63/421,052**
(32) **2021.12.08; 2021.12.10; 2022.10.31**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/081076**
(87) **WO 2023/107994 2023.06.15**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Мэйс Патрик, Настри Орасио Г., Буонпейн Ребекка А., Рейс Эдимара С., Стюарт Шон М., Чжоу Цзин, Деллер Марк К., Лэй Хсян-Тин, МакКвиртер Лесли Брук Эплинг, Чжао Юнхун, Селик Хамза, Уосс Бриттни Мелисса (US)

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

(57) Описаны антитела к мутантному кальретикулину (mutCALR). Также описаны связанные с ними нуклеиновые кислоты, векторы, клетки, наборы и фармацевтические композиции. Также описаны способы лечения или диагностики миелопролиферативных новообразований с помощью антител к mutCALR.



202491485 A1

202491485 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581376EA/032

АНТИТЕЛА К МУТАНТНОМУ КАЛЬРЕТИКУЛИНУ (CALR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/287394, поданной 08 декабря 2021 г., предварительной заявки США № 63/288479, поданной 10 декабря 2021 г., и предварительной заявки США № 63/421052, поданной 31 октября 2022 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в виде XML-файла с названием 20443-0736WO1_SL.xml. Размер XML-файла, созданного 5 декабрь 2022 г., составляет 388 039 байт. Содержимое XML-файла в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Кальретикулин (CALR) представляет собой высококонсервативный белок-шаперон, который находится преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме и участвует в различных клеточных процессах, включая фолдинг белка, гомеостаз кальция, клеточную адгезию и передачу сигналов интегрина. CALR также обнаружен в ядре, что позволяет предположить, что он может играть роль в регуляции транскрипции. Мутации в гене CALR были выявлены у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на разработке антител, обладающих высокой аффинностью связывания и специфичностью к мутантному CALR («mutCALR»).

Соответственно, аспекты настоящего изобретения обеспечивают антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), причем антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5$, где X_1 представляет собой S, E или D; где X_2 представляет собой Y, L или S; где X_3 представляет собой A, S или F; где X_4 представляет собой I или M; и где X_5 представляет собой S, Q или H; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97), где X_6 представляет собой L или G; где X_7 представляет собой V, F или I; где X_8 представляет собой D или I; где X_9 представляет собой E, D или I; где X_{10} представляет собой D, G, F, A, S или E; где X_{11} представляет собой G или A; где X_{12} представляет собой E или T; где X_{13} представляет собой T или A; где X_{14} представляет собой I, M или N; где X_{15} представляет собой E или Q; где X_{16} представляет собой K или R; где X_{17} представляет собой F или L; и где X_{18} представляет собой R или Q; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98), где X_{19}

представляет собой P, E или отсутствует; где X_{20} представляет собой G, E или отсутствует; где X_{21} представляет собой G, W, S или отсутствует; где X_{22} представляет собой I, D, S, P или отсутствует; где X_{23} представляет собой S, L, I, T, G или отсутствует; где X_{24} представляет собой P, T, Q, I, D, R или отсутствует; где X_{25} представляет собой G, D или отсутствует; где X_{26} представляет собой E, Y, P, L, D или S; где X_{27} представляет собой E, D, A или G; где X_{28} представляет собой S, F, A, E, Y или W; где X_{29} представляет собой Y или F; где X_{30} представляет собой G, D или W; где X_{31} представляет собой P, Y, I или H; где X_{32} представляет собой Y или отсутствует; где X_{33} представляет собой Y или отсутствует; где X_{34} представляет собой Y или отсутствует; где X_{35} представляет собой G или отсутствует; где X_{36} представляет собой M или отсутствует; где X_{37} представляет собой D или отсутствует; где X_{38} представляет собой V или отсутствует; при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO:99), где X_{39} представляет собой T, A или отсутствует; где X_{40} представляет собой G или отсутствует; где X_{41} представляет собой Q, G, V, T или S; где X_{42} представляет собой A, G, S или N; где X_{43} представляет собой S, N, D, T или Y; где X_{44} представляет собой Q, Y, N, D, S или K; где X_{45} представляет собой D, I, F, V, S или T; где X_{46} представляет собой N или отсутствует; где X_{47} представляет собой I или отсутствует; где X_{48} представляет собой I, G или R; где X_{49} представляет собой S, G, A, D, I, R или T; где X_{50} представляет собой Y или отсутствует; где X_{51} представляет собой N, K, I или E; где X_{52} представляет собой Y, S, N, D, H, F, R или G; где X_{53} представляет собой L или V; и где X_{54} представляет собой N, H, S, D или F; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$, где X_{55} представляет собой T, D, E, Q или R; где X_{56} представляет собой A, D, V или N; где X_{57} представляет собой S, G, N или R; где X_{58} представляет собой I, N, D или K; где X_{59} представляет собой L, R или W; где X_{60} представляет собой E или P; и где X_{61} представляет собой S, T или L; CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$, где X_{62} представляет собой Q, S, C или G; где X_{63} представляет собой Q, V, S, T или A; где X_{64} представляет собой Q, L, W или Y; где X_{65} представляет собой Q, N, D, I, T, A или G; где X_{66} представляет собой S, P, G, N или A; где X_{67} представляет собой N, Y, I, S, N, L или D; где X_{68} представляет собой E, P, S, I, N, H, L или T; где X_{69} представляет собой D, T, S или отсутствует; где X_{70} представляет собой P, H, L, R, F, A, Q или отсутствует; где X_{71} представляет собой W, L, V, Y, S, A или E; и где X_{72} представляет собой T, V или I.

В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-6; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 7-17 и 92-95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 18-25; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26-52 или 118; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 53-68; и CDR3 VL

содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 69-91.

В некоторых вариантах осуществления каждый из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответствует CDR VH, представленным в Таблицах 1-2 для одного клона VH, и каждый из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствуют CDR VL, представленным в Таблицах 1-2 для одного клона VL.

В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, CDR2 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; CDR3 VH содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; или

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71.

В некоторых вариантах осуществления VH по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 165-208; и VL по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 264-318.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 165-208; и VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 264-318.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 264;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 274;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 276;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 278;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 284;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 290;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 298;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 300;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 302;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 304;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 306;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 310;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 312;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 314;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318; или

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 119-135 и 137-164; и

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 209-249 и 251-263.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит:

тяжелую цепь и легкую цепь, каждая из которых соответствует тяжелой цепи и легкой цепи, представленным в Таблицах 4-5 для одного клона, выбранного из группы, состоящей из клонов 1-53 и 55-215.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 224.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, а легкая цепь содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 260.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 262.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность ELSMQ (SEQ ID NO:1); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX_{101}ETMYAE$X_{102}X_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X_{101} представляет собой D или G; где X_{102} представляет собой K или R; и где X_{103} представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность GG$X_{104}X_{105}X_{106}$G$X_{107}X_{108}X_{109}$VX_{110} (SEQ ID NO:103; клоны группы 1), где X_{104} представляет собой N, D или S; где X_{105} представляет собой Y, N или D; где X_{106} представляет собой I или T; где X_{107} представляет собой S, D, I, R или T; где X_{108} представляет собой K, E или I; где X_{109} представляет собой S, I, R, G, N или A; и где X_{110} представляет собой H, F или N; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DDX_{111}DRPX_{112} (SEQ ID NO:104; клоны группы 1), где X_{111} представляет собой G, S или R; и где X_{112} представляет собой S или L; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWD$X_{113}X_{114}X_{115}$D$X_{116}X_{117}X_{118}$ (SEQ ID NO:105; клоны группы 1), где X_{113} представляет собой S или A; где X_{114} представляет собой I или S; где X_{115} представляет собой S, I или N; где X_{116} представляет собой H, L или Q; где X_{117} представляет собой V или L; и где X_{118} представляет собой V или I.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH

содержит аминокислотную последовательность GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или R; и где X$_{103}$ представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность GGX$_{104}$X$_{105}$X$_{106}$GX$_{107}$X$_{108}$X$_{109}$VX$_{110}$ (SEQ ID NO:103; клоны группы 1), где X$_{104}$ представляет собой N, D или S; где X$_{105}$ представляет собой Y, N или D; где X$_{106}$ представляет собой I или T; где X$_{107}$ представляет собой S, D, I, R или T; где X$_{108}$ представляет собой K, E или I; где X$_{109}$ представляет собой S, I, R, G, N или A; и где X$_{110}$ представляет собой H, F или N; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DDX$_{111}$DRPX$_{112}$ (SEQ ID NO:104; клоны группы 1), где X$_{111}$ представляет собой G, S или R; и где X$_{112}$ представляет собой S или L; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDX$_{113}$X$_{114}$X$_{115}$DX$_{116}$X$_{117}$X$_{118}$ (SEQ ID NO:105; клоны группы 1), где X$_{113}$ представляет собой S или A; где X$_{114}$ представляет собой I или S; где X$_{115}$ представляет собой S, I или N; где X$_{116}$ представляет собой H, L или Q; где X$_{117}$ представляет собой V или L; и где X$_{118}$ представляет собой V или I.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность ELSMQ (SEQ ID NO:1); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или R; и где X$_{103}$ представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VL CDR1, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30); CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность X$_{119}$VSX$_{120}$RPS (SEQ ID NO:106; клоны группы 1); где X$_{119}$ представляет собой E или D; и где X$_{120}$ представляет собой N или K; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или R; и где X$_{103}$ представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VL CDR1, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность TGTSSDVGGYNYVS

(SEQ ID NO:30); CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность X_{119}VSX_{120}RPS (SEQ ID NO:106; клоны группы 1); где X_{119} представляет собой E или D; и где X_{120} представляет собой N или K; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность DYFIH (SEQ ID NO:2); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAEX_{121}FQG (SEQ ID NO:107; клоны группы 2), где X_{121} представляет собой K или R; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность X_{122}GTX_{123}SDVGGYNX_{124}VS (SEQ ID NO:108; клоны группы 2), где X_{122} представляет собой T или A; где X_{123} представляет собой S или G; и где X_{124} представляет собой Y или H; VL CDR2 содержит аминокислотную последовательность X_{125}V$X_{126}X_{127}$RPS (SEQ ID NO:109; клоны группы 2), где X_{125} представляет собой D или E; где X_{126} представляет собой N или S; и где X_{127} представляет собой K или N; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SSY$X_{128}X_{129}$SST$X_{130}X_{131}$V (SEQ ID NO:110; клоны группы 2), где X_{128} представляет собой I или T; где X_{129} представляет собой P или S; где X_{130} представляет собой R, P, F или отсутствует; и где X_{131} представляет собой W или Y.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYAIS (SEQ ID NO:3); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAEKFX_{132}G (SEQ ID NO:111; клоны группы 3), где X_{132} представляет собой R или Q; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность EESYGP (SEQ ID NO:20); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDISNYLX_{133} (SEQ ID NO:112; клоны группы 3), X_{133} представляет собой N или D; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO:61); и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80).

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность EX_{134}SMH (SEQ ID NO:113; клоны группы 4), где X_{134} представляет собой S или L; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14); CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID NO:21); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную

последовательность SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO: 46); CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DX_{135}NKRPS (SEQ ID NO:114; клоны группы 4), где X_{135} представляет собой N или D; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность GTWDSSLSAWV (SEQ ID NO:81).

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYAIS (SEQ ID NO:3); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15); CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SPLRGSGWYWHYYYGMDV (SEQ ID NO:22); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $GGNX_{136}IX_{137}X_{138}KX_{139}$VH (SEQ ID NO:115; клоны группы 6), где X_{136} представляет собой H или K; где X_{137} представляет собой R или G; где X_{138} представляет собой A, S, R или T; и где X_{139} представляет собой H или S; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{140}DX_{141}X_{142}$RPS (SEQ ID NO:116; клоны группы 6), где X_{140} представляет собой Q или R; где X_{141} представляет собой S или R; и где X_{142} представляет собой H или K; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность $QX_{143}WX_{144}SX_{145}TX_{146}$V (SEQ ID NO:117; клоны группы 6), где X_{143} представляет собой A или V; в которой X_{144} представляет собой D или G; в которой X_{145} представляет собой S или N; и где X_{146} представляет собой V, A или E.

В некоторых вариантах осуществления мутантный CALR человека представляет собой мутантный CALR человека типа 1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:320. В некоторых вариантах осуществления мутантный CALR человека представляет собой мутантный CALR человека типа 2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:321.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR ингибирует один или более сигнальных путей ниже рецептора тромбопоэтина (MPL) в клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека; ингибирует пролиферацию онкогенных клеток в клетках, экспрессирующих мутантный CALR человека; и/или ингибирует димеризацию MPL в клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR ингибирует один или более сигнальных путей ниже MPL как в первой клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 1, так и во второй клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 2; ингибирует пролиферацию онкогенных клеток как в первой клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 1, так и во второй клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 2; и/или ингибирует димеризацию MPL как в первой клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 1, так и во второй клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 2.

В некоторых вариантах осуществления один или более сигнальных путей ниже MPL выбраны из группы, состоящей из передачи сигналов посредством янус-

тирозинкиназы (JAK) и переносчиков сигналов и активаторов транскрипции (STAT), передачи сигналов посредством митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) и регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK), передачи сигналов посредством серин/треонин-киназы (AKT) и передачи сигналов посредством мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR).

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR модулирует эффекторную функцию Fc. В некоторых вариантах осуществления модулированная эффекторная функция Fc представляет собой повышенную эффекторную функцию Fc или пониженную эффекторную функцию Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR имеет поженную эффекторную функцию Fc. В некоторых вариантах осуществления эффекторная функция Fc представляет собой антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) или антитело-зависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR, имеющее поженную эффекторную функцию Fc, обладает повышенной аффинностью связывания с мутантным CALR человека по сравнению с антителом без поженной эффекторной функции Fc. В некоторых вариантах осуществления эффекторной функцией Fc является ADCC.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой человеческое или гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой биспецифическое антитело, бипаратопное антитело, одноцепочечное антитело (scFv), Fab-фрагмент, $F(ab')_2$-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fsc-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv, $sc(Fv)_2$ или диатело.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой бипаратопное антитело, содержащее две пары тяжелая цепь-легкая цепь или одну пару тяжелая цепь-легкая цепь. В некоторых вариантах осуществления бипаратопное антитело представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления бипаратопное антитело содержит одну пару тяжелая цепь-легкая цепь.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR конъюгировано с токсичным веществом. В некоторых вариантах осуществления токсичное вещество представляет собой радиоизотоп или цитотоксический агент.

Аспекты настоящего изобретения относятся к нуклеиновой кислоте или набору нуклеиновых кислот, которые в совокупности кодируют любое из антител к mutCALR, описанных в настоящем документе.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают вектор экспрессии или набор векторов экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот, кодирующих любое из описанных в данном документе антител к mutCALR,

функционально связанных с промотором.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают изолированную клетку, содержащую нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот, кодирующих любое из антител к mutCALR, или вектор экспрессии или набор векторов экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот, кодирующих любое из описанных в данном документе антител к mutCALR, функционально связанных с промотором.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают способ получения антитела к mutCALR, включающий культивирование описанной в данном документе клетки и выделение антитела.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию, содержащую антитело к mutCALR, нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот, вектор экспрессии или набор векторов экспрессии, или выделенную клетку и фармацевтически приемлемый носитель.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают способ лечения миелопролиферативного новообразования у человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение человеку эффективного количества антитела к mutCALR, описанного в настоящем документе, или его фармацевтической композиции. Другие аспекты настоящего изобретения предусматривают антитело к mutCALR, описанное в настоящем документе, для применения в лечении миелопролиферативного новообразования или применение антитела к mutCALR, описанного в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения миелопролиферативного новообразования.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают способ обнаружения мутации экзона 9 CALR в биологическом образце, причем способ включает получение биологического образца от человека, у которого имеется или подозревается наличие миелопролиферативного новообразования, и приведение образца в контакт с антителом к mutCALR, описанным в настоящем документе, так что антитело к mutCALR связывается с белком mutCALR, если белок mutCALR присутствует в биологическом образце.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают способ диагностики у человека миелопролиферативного новообразования, причем способ включает получение биологического образца от человека, у которого имеется или подозревается наличие миелопролиферативного новообразования, и приведение образца в контакт с антителом к mutCALR, описанным в настоящем документе, так что антитело к mutCALR связывается с белком mutCALR, если белок mutCALR присутствует в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование выбрано из группы, состоящей из хронического миелогенного лейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического нейтрофильного лейкоза, острого миелогенного лейкоза и хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, миелопролиферативного

новообразования и миелодиспластического синдрома, включая миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами, миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией и миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с избытком бластов.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту-человеку дополнительной терапии, выбранной из группы, состоящей из ингибитора янус-тирозинкиназы (JAK), ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), стандартного лечения или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой руксолитиниб и итациниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой парсаклисиб. В некоторых вариантах осуществления стандартное лечение выбирают из группы, состоящей из интерферона-альфа, гидроксимочевины, талидомида, леналидомида, андрогена, агента, стимулирующего эритропоэтин, химиотерапевтического агента или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела или его фармацевтической композиции в комбинации с ингибитором JAK обеспечивает синергический эффект. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой руксолитиниб.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают набор, включающий антитело к mutCALR, нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот, вектор экспрессии или набор векторов экспрессии или выделенную клетку, а также инструкции по применению в лечении миелопролиферативного новообразования у человека, нуждающегося в этом, необязательно с инструкциями по применению в комбинации с дополнительной терапией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 включает график, показывающий, что антитела к mutCALR ингибируют активацию STAT5 в клетках Ba/F3, экспрессирующих MPL/mutCALR.

Фиг. 2 включает графики, показывающие, что антитела к mutCALR ингибируют индуцированную mutCALR пролиферацию клеток в клетках Ba/F3, стабильно трансфицированных MPL/mutCALR.

Фиг. 3 включает графики, показывающие, что антитела к mutCALR эффективны в ингибировании пролиферации онкогенных клеток в клетках Ba/F3, стабильно трансфицированных либо MPL/mutCALR типа 1 (вверху), либо MPL/mutCALR типа 2 (внизу).

Фиг. 4A-4G включают графики, показывающие, что антитела к mutCALR ингибируют димеризацию белка MPL.

Фиг. 5 включает схематическое изображение схемы введения дозы антител к mutCALR мышам, которым инъецировали опухолевые клетки, экспрессирующие MPL/mutCALR.

На Фиг. 6 представлен график выживаемости мышей после лечения антителами к mutCALR.

На Фиг. 7 представлен график веса селезенки мышей после лечения антителами к mutCALR.

На Фиг. 8 представлен график количества тромбоцитов в крови после лечения мышей антителами к mutCALR.

Фиг. 9 включает график количества опухолевых клеток в крови после лечения мышей антителами к mutCALR.

Фиг. 10 включает графики, показывающие способность антитела к mutCALR усиливать терапевтический ответ руксолитиниба в ингибировании пролиферации онкогенных клеток, запускаемой mutCALR типа 1 (вверху) или типа 2 (внизу).

На Фиг. 11 представлен график, показывающий, что антитела к mutCALR конкурируют с MPL за связывание с mutCALR.

Фиг. 12A-12C включают структурные данные комплекса Fab-пептид mutCALR.

Фиг. 13A-13C включают структурные данные связывания Fab-фрагмента с первым пептидом mutCALR в асимметричной единице кристаллической структуры.

Фиг. 14A-14C включают структурные данные связывания Fab-фрагмента со вторым пептидом mutCALR в асимметричной единице кристаллической структуры.

Фиг. 15 включает изображение последовательности мутантного пептида CALR (SEQ ID NO:328), на котором показаны остатки связывания конформации CalR1 (вверху) и остатки связывания конформации CalR2 (внизу), при этом остатки, имеющие тесный контакт с Fab1 (<4,5 Å), заштрихованы серым цветом. Обратите внимание, что остатки конформации CalR1 и CalR2 представляют собой две противоположные поверхности С-концевой спирали мутантного CALR, с большим количеством остатков на N-конце, которые охвачены конформацией связывания CalR1, чем конформацией связывания CalR2. Тесный контакт Fab1 оценивали в MOE (Molecular Operating Environment).

Фиг. 16A-16C включают структурные данные Fab-фрагмента антитела к mutCALR, связанного с 31-мерным мутантным пептидом CalR.

Фиг. 17A-17C включают структурные данные анализа взаимодействия антиген-антитело.

Фиг. 18A-18C включают данные, показывающие, что обработка антителом к mutCALR восстанавливала нормальные показатели крови, объем селезенки и среду костного мозга у сконструированных мышей $CALR^{DEL/DEL}$.

Фиг. 19A-19D включают данные, показывающие, что антитела к mutCALR ингибируют обусловленные mutCALR онкогенные функции в клетках $CD34^{+}$, выделенных от пациентов с MPN, несущих мутацию CALR.

Фиг. 20 включает данные, показывающие профили клеточного цикла клеток BaF3 с указанными генотипами в присутствии различных концентраций антитела к mutCALR.

Фиг. 21A включает график, показывающий данные о том, что AB1-AB4 и клон 4 связываются с mutCALR.

Фиг. 21B включает график, показывающий данные о том, что клон 4 ингибирует пролиферацию клеток.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены антитела к mutCALR и связанные нуклеиновые кислоты, векторы экспрессии, клетки, наборы и фармацевтические композиции. Описанные в настоящем документе антитела к mutCALR полезны при лечении, профилактике или диагностике миелопролиферативных новообразований (*например*, хронического миелогенного лейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического нейтрофильного лейкоза, острого миелогенного лейкоза и хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, миелопролиферативного новообразования и миелодиспластического синдрома, включая миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами, миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией и миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с избытком бластов).

Мутантные CALR и антитела к mutCALR

CALR представляет собой высококонсервативный белок-шаперон, который находится преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме и участвует в различных клеточных процессах, включая фолдинг белка, гомеостаз кальция, клеточную адгезию и передачу сигналов интегрина. Мутации в гене *CALR* были выявлены у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями. Двумя наиболее частыми мутациями CALR являются делеция 52 пар нуклеотидов (п.н.) и вставка 5 п.н., которые называются мутациями типа 1 и типа 2, соответственно. Мутации типа 1 и типа 2 вызывают сдвиг рамки считывания +1 в экзоне 9, что образует новую положительно заряженную С-концевую аминокислотную последовательность, в которой отсутствует домен KDEL (SEQ ID NO:347) белка ДТ, тем самым позволяя mutCALR покинуть ЭР и активировать рецептор тромбопоэтина (MPL), и индуцировать конститутивную активацию передачи сигналов посредством янус-киназы 2 (JAK2). Аминокислотные последовательности CALR дикого типа человека, mutCALR типа 1 и 2, а также новая С-концевая последовательность показаны ниже. Аминокислотные остатки сдвига рамки считывания в mutCALR типа 1 и типа 2 показаны жирным шрифтом, а новая С-концевая последовательность отмечена подчеркиванием.

CALR ДТ человека (номер доступа GenBank № NP_004334.1)

MLLSVPLLLGLLGLAVAEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSG
KFYGDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKL
FPNSLDQTDMHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHL
YTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDS
KPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGT
WIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWG
VTKAAEKQMKDKQDEEQRLKEEEEDKKRKEEEEAEDKEDDEDKDEDEEDEEDKEEDE
EEDVPGQAKDEL (SEQ ID NO:319)

mutCALR человека типа 1

MLLSVPLLLGLLGLAVAEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSG
KFYGDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKL
FPNSLDQTDMHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHL
YTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDS
KPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGT
WIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWG
VTKAAEKQMKDKQDEE**QRTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSC**
REACLQGWTEA (SEQ ID NO:320)

mutCALR человека типа 2

MLLSVPLLLGLLGLAVAEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSG
KFYGDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKL
FPNSLDQTDMHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHL
YTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDS
KPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGT
WIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWG
VTKAAEKQMKDKQDEE**QRLKEEEEDKKRKEEEEAEDNCRRMMRTKMRMRRMRR**
TRRKMRRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID NO:321)

С-концевая консенсусная мутантная последовательность mutCALR

RMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID NO:322)

Настоящее изобретение относится к антителам к mutCALR, которые полезны при лечении или диагностике миелопролиферативных новообразований. Обратите внимание, что в настоящем описании, если не указано иное, положения аминокислот, присвоенные CDR и каркасам в вариабельной области антител к mutCALR, указаны по Kabat; см. EA Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1991, (OCoLC)1138727707.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой антитело к mutCALR, которое содержит одну, две, три, четыре, пять и/или шесть CDR любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит (i) одну, две и/или три CDR тяжелой цепи любого из клонов, представленных в **Таблицах 1-2**, и/или (ii) одну, две и/или три CDR легкой цепи любого из клонов, представленных в **Таблицах 1-2**.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит (i) три CDR тяжелой цепи любого из клонов, представленных в **Таблицах 4-5**, и (ii) три CDR легкой цепи любого из клонов, представленных в **Таблицах 4-5**.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR включает мышиную версию,

мышиный вариант, человеческую версию, человеческий вариант, гуманизированную версию, гуманизированный вариант или вариант с созревшей аффинностью антитела, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из любого клона, описанного в настоящем документе, их гуманизированной версии или их вариантов (включая варианты с созревшей аффинностью). В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1 тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из любого клона, описанного в настоящем документе. В других вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1 тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из любого клона антитела, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой мышиную версию любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой мышиный вариант любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой человеческую версию любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой человеческий вариант любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой гуманизированную версию любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой вариант любого клона, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой вариант с созревшей аффинностью любого клона, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой вариант антитела к mutCALR, описанного в настоящем документе, который содержит от одной до тридцати консервативных аминокислотных замен, *например*, от одной до двадцати пяти, от одной до двадцати, от одной до пятнадцати, от одной до десяти, от одной до пяти или от одной до трех консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена(ы) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена(ы) не находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена(ы) находится в каркасной области антитела.

В некоторых вариантах осуществления CDR содержит одну аминокислотную

замену. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит две аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит три аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит четыре аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен являются консервативными заменами. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR1 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR2 вариабельной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR3 вариабельной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR1 вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR2 вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR3 вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления одну или более замен осуществляют как часть процесса гуманизации. В некоторых вариантах осуществления одну или более замен осуществляют как часть процесса гуманизации зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления одну или более замен осуществляют как часть процесса созревания аффинности. В некоторых вариантах осуществления одну или более замен осуществляют как часть процесса оптимизации.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, каждая из которых соответствует CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленным в **Таблицах 1-2** для одного клона, и CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи, каждая из которых соответствует CDR VL, представленным в **Таблицах 1-2** для одного клона.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи, каждая из которых соответствует CDR VH и VL, представленным в **Таблицах 1-2** для одного клона.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, в которой CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5$, где X_1 представляет собой S, E или D; где X_2 представляет собой Y, L или S; где X_3 представляет собой A, S или F; где X_4 представляет собой I или M; и где X_5 представляет собой S, Q или H; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97), где X_6 представляет собой L или G; где X_7 представляет собой V, F или I; где X_8 представляет собой D или I; где X_9 представляет собой E, D или I; где X_{10} представляет собой D, G, F, A, S или E; где X_{11} представляет собой G или A; где X_{12} представляет собой E или T; где X_{13} представляет

собой T или A; где X_{14} представляет собой I, M или N; где X_{15} представляет собой E или Q; где X_{16} представляет собой K или R; где X_{17} представляет собой F или L; и где X_{18} представляет собой R или Q; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98), где X_{19} представляет собой P, E или отсутствует; где X_{20} представляет собой G, E или отсутствует; где X_{21} представляет собой G, W, S или отсутствует; где X_{22} представляет собой I, D, S, P или отсутствует; где X_{23} представляет собой S, L, I, T, G или отсутствует; где X_{24} представляет собой P, T, Q, I, D, R или отсутствует; где X_{25} представляет собой G, D или отсутствует; где X_{26} представляет собой E, Y, P, L, D или S; где X_{27} представляет собой E, D, A или G; где X_{28} представляет собой S, F, A, E, Y или W; где X_{29} представляет собой Y или F; где X_{30} представляет собой G, D или W; где X_{31} представляет собой P, Y, I или H; где X_{32} представляет собой Y или отсутствует; где X_{33} представляет собой Y или отсутствует; где X_{34} представляет собой Y или отсутствует; где X_{35} представляет собой G или отсутствует; где X_{36} представляет собой M или отсутствует; где X_{37} представляет собой D или отсутствует; где X_{38} представляет собой V или отсутствует; при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO:99), где X_{39} представляет собой T, A или отсутствует; где X_{40} представляет собой G или отсутствует; где X_{41} представляет собой Q, G, V, T или S; где X_{42} представляет собой A, G, S или N; где X_{43} представляет собой S, N, D, T или Y; где X_{44} представляет собой Q, Y, N, D, S или K; где X_{45} представляет собой D, I, F, V, S или T; где X_{46} представляет собой N или отсутствует; где X_{47} представляет собой I или отсутствует; где X_{48} представляет собой I, G или R; где X_{49} представляет собой S, G, A, D, I, R или T; где X_{50} представляет собой Y или отсутствует; где X_{51} представляет собой N, K, I или E; где X_{52} представляет собой Y, S, N, D, H, F, R или G; где X_{53} представляет собой L или V; и где X_{54} представляет собой N, H, S, D или F; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$, где X_{55} представляет собой T, D, E, Q или R; где X_{56} представляет собой A, D, V или N; где X_{57} представляет собой S, G, N или R; где X_{58} представляет собой I, N, D или K; где X_{59} представляет собой L, R или W; где X_{60} представляет собой E или P; и где X_{61} представляет собой S, T или L; CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$, где X_{62} представляет собой Q, S, C или G; где X_{63} представляет собой Q, V, S, T или A; где X_{64} представляет собой Q, L, W или Y; где X_{65} представляет собой Q, N, D, I, T, A или G; где X_{66} представляет собой S, P, G, N или A; где X_{67} представляет собой N, Y, I, S, N, L или D; где X_{68} представляет собой E, P, S, I, N, H, L или T; где X_{69} представляет собой D, T, S или отсутствует; где X_{70} представляет собой P, H, L, R, F, A, Q или отсутствует; где X_{71} представляет собой W, L, V, Y, S, A или E; и где X_{72} представляет собой T, V или I.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3

VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность ELSMQ (SEQ ID NO:1); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или R; и где X$_{103}$ представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, где: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность GGX$_{104}$X$_{105}$X$_{106}$GX$_{107}$X$_{108}$X$_{109}$VX$_{110}$ (SEQ ID NO:103; клоны группы 1), где X$_{104}$ представляет собой N, D или S; где X$_{105}$ представляет собой Y, N или D; где X$_{106}$ представляет собой I или T; где X$_{107}$ представляет собой S, D, I, R или T; где X$_{108}$ представляет собой K, E или I; где X$_{109}$ представляет собой S, I, R, G, N или A; и где X$_{110}$ представляет собой H, F или N; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DDX$_{111}$DRPX$_{112}$ (SEQ ID NO:104; клоны группы 1), где X$_{111}$ представляет собой G, S или R; и где X$_{112}$ представляет собой S или L; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDX$_{113}$X$_{114}$X$_{115}$DX$_{116}$X$_{117}$X$_{118}$ (SEQ ID NO:105; клоны группы 1), где X$_{113}$ представляет собой S или A; где X$_{114}$ представляет собой I или S; где X$_{115}$ представляет собой S, I или N; где X$_{116}$ представляет собой H, L или Q; где X$_{117}$ представляет собой V или L; и где X$_{118}$ представляет собой V или I.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность ELSMQ (SEQ ID NO:1); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или R; и где X$_{103}$ представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VL CDR1, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30); CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность X$_{119}$VSX$_{120}$RPS (SEQ ID NO:106; клоны группы 1); где X$_{119}$ представляет собой E или D; и где X$_{120}$ представляет собой N или K; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO:102; клоны группы 1); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или R; и где X$_{103}$ представляет собой F или L; CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VL CDR1, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность TGTSSDVGGYNYVS

(SEQ ID NO:30); CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность X_{119}VSX_{120}RPS (SEQ ID NO:106; клоны группы 1); где X_{119} представляет собой E или D; и где X_{120} представляет собой N или K; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность DYFIH (SEQ ID NO:2); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAEX_{121}FQG (SEQ ID NO:107; клоны группы 2), где X_{121} представляет собой K или R; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность X_{122}GTX_{123}SDVGGYNX_{124}VS (SEQ ID NO:108; клоны группы 2), где X_{122} представляет собой T или A; где X_{123} представляет собой S или G; и где X_{124} представляет собой Y или H; VL CDR2 содержит аминокислотную последовательность X_{125}V$X_{126}X_{127}$RPS (SEQ ID NO:109; клоны группы 2), где X_{125} представляет собой D или E; где X_{126} представляет собой N или S; и где X_{127} представляет собой K или N; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SSY$X_{128}X_{129}$SST$X_{130}X_{131}$V (SEQ ID NO:110; клоны группы 2), где X_{128} представляет собой I или T; где X_{129} представляет собой P или S; где X_{130} представляет собой R, P, F или отсутствует; и где X_{131} представляет собой W или Y.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYAIS (SEQ ID NO:3); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAEKFX_{132}G (SEQ ID NO:111; клоны группы 3), где X_{132} представляет собой R или Q; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность EESYGP (SEQ ID NO:20); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDISNYLX_{133} (SEQ ID NO:112; клоны группы 3), X_{133} представляет собой N или D; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO:61); и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80).

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность EX_{134}SMH (SEQ ID NO:113; клоны группы 4), где X_{134} представляет собой S или L; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14); CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID NO:21); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1

VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO: 46); CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DX_{135}NKRPS (SEQ ID NO:114; клоны группы 4), где X_{135} представляет собой N или D; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность GTWDSSLSAWV (SEQ ID NO:81).

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; где: CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYAIS (SEQ ID NO:3); CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15); CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SPLRGSGWYWHYYYGMDV (SEQ ID NO:22); при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом: CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $GGNX_{136}IX_{137}X_{138}KX_{139}$VH (SEQ ID NO:115; клоны группы 6), где X_{136} представляет собой H или K; где X_{137} представляет собой R или G; где X_{138} представляет собой A, S, R или T; и где X_{139} представляет собой H или S; CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{140}DX_{141}X_{142}$RPS (SEQ ID NO:116; клоны группы 6), где X_{140} представляет собой Q или R; где X_{141} представляет собой S или R; и где X_{142} представляет собой H или K; и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность $QX_{143}WX_{144}SX_{145}TX_{146}$V (SEQ ID NO:117; клоны группы 6), где X_{143} представляет собой A или V; в которой X_{144} представляет собой D или G; в которой X_{145} представляет собой S или N; и где X_{146} представляет собой V, A или E.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи с удаленным C-концевым лизином. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет три CDR VH любого клона антитела к mutCALR, описанного в настоящем документе, и которая по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90% , 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична любой из последовательностей VH, представленных в **Таблицах 4-5**, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет три CDR VL любого клона антитела к mutCALR, описанного в настоящем документе, и которая по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична любой из последовательностей VL, представленных в **Таблицах 4-5**.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую любую из последовательностей VH, представленных в **Таблицах 4-5**. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую любую из последовательностей VL, представленных в **Таблицах 4-5**. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую любую из последовательностей VH, представленных в **Таблицах 4-5** , и

вариабельную область легкой цепи, содержащую любую из последовательностей VL, представленных в **Таблицах 4-5**.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 264.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 274.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 276.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 278.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 284.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 290.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 298.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 300.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 302.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 304.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 306.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 310.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 312.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 314.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR содержит модификацию, которая модулирует (*например*, снижает или повышает) эффекторную

функцию, опосредованную областью Fc, такую как комплементзависимая цитотоксичность (CDC), антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). В зависимости от применения терапевтического антитела или Fc-слитого белка может быть желательно либо снизить, либо повысить эффекторную функцию.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR обладает эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR обладает усиленной эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR проявляет антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC). Антитело к mutCALR может быть сконструировано для усиления активности ADCC (для обзор см. Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). Например, активность ADCC антитела можно улучшить, если само антитело имеет низкую активность ADCC, путем небольшой модификации константной области антитела (Junttila TT. *et al.* Cancer Res. 2010;70(11):4481-9). Иногда также вносятся изменения для улучшения хранения или производства или для удаления С-концевых лизинов (Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). Другой подходящий способ улучшения активности ADCC антитела заключается в ферментативном вмешательстве в путь гликозилирования, что приводит к снижению содержания фукозы (von Horsten HH. *et al.* Glycobiology. 2010;20(12):1607-18). Альтернативно или дополнительно для достижения усиления ADCC можно использовать другие подходящие способы, например, включая гликоинженерию (Kyowa Hakko/Biowa, GlycArt (Roche) и Eureka Therapeutics) и мутагенез, все из которых направлены на улучшение связывания Fc с активирующим FcγRIIIa с низкой аффинностью и/или снижение связывания с ингибирующим FcγRIIb с низкой аффинностью. В некоторых вариантах осуществления связывающая часть по настоящему изобретению демонстрирует повышенную антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC). В некоторых вариантах осуществления связывающая часть по настоящему изобретению является афукозилированной.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR обладает пониженной эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR проявляет пониженную или по существу отсутствующую комплементзависимую цитотоксичность (CDC), антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR проявляет пониженную или по существу отсутствующую антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC). Антитело к mutCALR можно сконструировать для снижения эффекторной функции, например активности ADCC, любым подходящим способом, включая удаление сайтов гликозилирования в области Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR, которое имеет пониженную эффекторную функцию Fc (*например*, пониженную эффекторную функцию ADCC), содержит мутацию N297A в тяжелой цепи.

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой

изотип IgG1 (*например*, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4). В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR представляет собой IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 обладает эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления у антитела к mutCALR IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 отсутствует эффекторная функция Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR IgG1 обладает эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления у антитела к mutCALR IgG1 отсутствует эффекторная функция Fc.

В некоторых случаях антитело к mutCALR представляет собой фрагмент антитела. Фрагменты антител, описанных в настоящем документе (*например*, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Facb и Fv) можно получить путем протеолитического расщепления интактных антител. Например, фрагменты антител можно получить путем обработки целых антитела ферментом, таким как папаин, пепсин или плазмин, или рекомбинантным ферментом FabRICATOR® (IdeS) (Genovis AB), который расщепляет антитела IgG с образованием гомогенного пула F(ab')2 и Fc/2-фрагментов. При расщеплении папаином целых антител образуются $F(ab)_2$ или Fab-фрагменты; расщепление пепсином целых антител дает $F(ab')_2$ или Fab'; и расщепление целых антител плазмином дает Facb-фрагменты.

Альтернативно, фрагменты антител можно получить рекомбинантно. Например, нуклеиновые кислоты, кодирующие представляющие интерес фрагменты антител, можно сконструировать, ввести в вектор экспрессии и экспрессировать в подходящих клетках-хозяевах. См., *например*, Co, M.S. et al., J. Immunol., 152:2968-2976 (1994); Better, M. and Horwitz, A.H., Methods in Enzymology, 178:476-496 (1989); Plueckthun, A. and Skerra, A., Methods in Enzymology, 178:476-496 (1989); Lamoyi, E., Methods in Enzymology, 121:652-663 (1989); Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology, (1989) 121:663-669 (1989); и Bird, R.E. et al., TIBTECH, 9:132-137 (1991)). Фрагменты антител могут экспрессироваться и секретироваться из *E. coli*, что позволяет легко получать большие количества этих фрагментов. Фрагменты антител можно выделить из фаговых библиотек антител. Альтернативно, Fab'-SH-фрагменты можно напрямую выделить из *E. coli* и химически соединить с образованием $F(ab)_2$-фрагментов (Carter et al., Bio/Technology, 10:163-167 (1992)). Согласно другому подходу $F(ab')_2$-фрагменты можно выделить непосредственно из рекомбинантной культуры клеток-хозяев. Fab и $F(ab')_2$-фрагменты с увеличенным периодом полужизни in vivo, содержащие остатки эпитоп связывания рецептора реутилизации, описаны в патенте США № 5869046.

В некоторых случаях антитело к mutCALR представляет собой миниантитело. Миниантитела антител к mutCALR включают диатела, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) и одноцепочечный вариабельный фрагмент $(Fv)_2$ $(sc(Fv)_2)$.

«Диатело» представляет собой двухвалентное миниантитело, созданное путем слияния генов (см. *например*, Holliger, P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90:6444-6448 (1993); EP 404097; WO 93/11161). Диатела представляют собой димеры, состоящие из двух полипептидных цепей. Домен VL и VH каждой полипептидной цепи диатела связаны

линкерами. Количество аминокислотных остатков, составляющих линкер, может составлять от 2 до 12 остатков (*например*, 3-10 остатков или пять или около пяти остатков). Линкеры полипептидов в диателе обычно слишком короткие, чтобы позволить VL и VH связываться друг с другом. Таким образом, VL и VH, кодируемые в одной и той же полипептидной цепи, не могут образовывать фрагмент вариабельной области одноцепочечного антитела, а вместо этого образуют димер с другим фрагментом вариабельной области одноцепочечного антитела. В результате диателo имеет два антигенсвязывающих сайта.

scFv представляет собой одноцепочечное полипептидное антитело, полученное путем связывания VH и VL линкером (см., *например*, Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85:5879-5883 (1988); и Plickthun, «The Pharmacology of Monoclonal Antibodies» Vol.113, Ed Resenburg and Moore, Springer Verlag, New York, pp.269-315, (1994)). Порядок связываемых VH и VL конкретно не ограничен, и они могут быть расположены в любом порядке. Примеры расположения включают: [VH] линкер [VL]; или [VL] линкер [VH]. Вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи в scFv могут быть получены из любого антитела к mutCALR, описанного в настоящем документе.

$sc(Fv)_2$ представляет собой миниантитело, в котором две VH и две VL связаны линкером с образованием одной цепи (Hudson, et al., J. Immunol. Methods, (1999) 231: 177-189 (1999)). $sc(Fv)_2$ можно получить, например, путем соединения scFv линкером. $sc(Fv)_2$ по настоящему изобретению предпочтительно включает антитела, в которых две VH и две VL расположены в следующем порядке: VH, VL, VH и VL ([VH] линкер [VL] линкер [VH] линкер [VL]), начиная с N-конца одноцепочечного полипептида; однако порядок двух VH и двух VL не ограничивается вышеуказанным расположением, и они могут быть расположены в любом порядке.

В некоторых случаях антитело к mutCALR представляет собой биспецифическое антитело. Биспецифические антитела представляют собой антитела, которые обладают специфичностью связывания по меньшей мере с двумя разными эпитопами. Типичные биспецифические антитела могут связываться с двумя разными эпитопами белка mutCALR. Другие подобные антитела могут сочетать сайт связывания mutCALR с сайтом связывания другого антигена. Биспецифические антитела можно получить в виде полноразмерных антител или их низкомолекулярных форм (*например*, биспецифические антитела $F(ab')_2$, биспецифические антитела $sc(Fv)_2$, биспецифические антитела диатела).

Традиционное получение полноразмерных биспецифических антител основано на совместной экспрессии двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, где две цепи имеют разную специфичность (Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983)). В другом подходе вариабельные домены антитела с желаемой специфичностью связывания сливают с последовательностями константного домена иммуноглобулина. ДНК, кодирующие слитые тяжелые цепи иммуноглобулина и, при необходимости, легкие цепи иммуноглобулина, встраивают в отдельные векторы экспрессии и совместно трансфицируют в подходящую клетку-хозяина. Это обеспечивает большую гибкость в

регулировании пропорций трех полипептидных фрагментов. Однако возможно вставить кодирующие последовательности для двух или всех трех полипептидных цепей в один вектор экспрессии, когда экспрессия по меньшей мере двух полипептидных цепей в равных соотношениях приводит к высоким выходам.

Согласно другому подходу, описанному в патенте США № 5731168 интерфейс между парой молекул антител может быть сконструирован таким образом, чтобы максимизировать процент гетеродимеров, извлекаемых из культуры рекомбинантных клеток. Предпочтительный интерфейс содержит по меньшей мере часть домена CH3. В этом способе одна или более небольших боковых цепей аминокислот из интерфейса первой молекулы антитела заменяют более крупными боковыми цепями (*например*, тирозином или триптофаном). Компенсационные «полости» идентичного или подобного размера более крупной боковой цепи(ей) создают на интерфейсе второй молекулы антитела путем замены более крупных боковых аминокислотных цепей на более мелкие (*например*, аланин или треонин). Это обеспечивает механизм увеличения выхода гетеродимера по сравнению с другими нежелательными конечными продуктами, такими как гомодимеры.

Биспецифические антитела включают перекрестно сшитые или «гетероконъюгатные» антитела. Например, одно из антител в гетероконъюгате может быть связано с авидином, другое - с биотином. Гетероконъюгатные антитела могут быть получены с использованием любых подходящих способов перекрестного сшивания.

Технология «диатела» обеспечивает альтернативный механизм создания фрагментов биспецифических антител. Фрагменты содержат VH, соединенный с VL линкером, который слишком короткий, чтобы обеспечить образование пар между двумя доменами в одной цепи. Соответственно, домены VH и VL одного фрагмента вынуждены спариваться с комплементарными доменами VL и VH другого фрагмента, образуя тем самым два антигенсвязывающих сайта.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к mutCALR представляет собой бипаратопное антитело. Бипаратопное антитело представляет собой антитело, которое распознает два неидентичных эпитопа (перекрывающиеся или неперекрывающиеся эпитопы) на одном и том же целевом антигене (*например*, С-конце домена mutCALR). Бипаратопное антитело к mutCALR может содержать две пары тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина или одну пару тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления бипаратопное антитело к mutCALR содержит одну пару тяжелая-легкая цепь иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления бипаратопное антитело к mutCALR представляет собой полноразмерное антитело, содержащее одну пару тяжелая-легкая цепь иммуноглобулина.

В некоторых случаях антитело к mutCALR представляет собой поливалентное антитело. Поливалентное антитело может быть интернализировано (и/или катаболизировано) клеткой, экспрессирующей антиген, с которым связываются антитела, быстрее, чем бивалентное антитело. Антитела, описанные в данном документе, могут

быть поливалентными антителами с тремя или большим количеством антигенсвязывающих сайтов (*например*, четырехвалентными антителами), которые можно легко получить путем рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептидные цепи антитела. Поливалентное антитело может содержать домен димеризации и три или более антигенсвязывающих сайтов. Типовой домен димеризации содержит (или состоит из) область Fc или шарнирную область. Поливалентное антитело может содержать (или состоять из) от трех до около восьми (*например*, четырех) антигенсвязывающих сайтов. Поливалентное антитело необязательно содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (*например*, по меньшей мере две полипептидные цепи), при этом полипептидная цепь содержит два или большее количество вариабельных доменов. Например, полипептидная цепь(и) может содержать VD1-$(X1)_n$-VD_2-$(X_2)_n$-Fc, где VD1 представляет собой первый вариабельный домен, VD2 представляет собой второй вариабельный домен, Fc представляет собой полипептидную цепь области Fc, X1 и X2 представляют собой аминокислотный или пептидный спейсер, а n равно 0 или 1.

В некоторых случаях антитело к mutCALR представляет собой конъюгированное антитело. Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть конъюгированными антителами, которые связаны с различными молекулами, включая высокомолекулярные вещества, такие как полимеры (*например*, полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленимин (PEI), модифицированный посредством PEG (PEI-PEG), полиглутаминовая кислота (PGA) (сополимеры N-(2-гидроксипропил)метакриламида (HPMA)), гиалуроновая кислота, радиоактивные материалы (*например,* ^{90}Y, ^{131}I), флуоресцентные вещества, люминесцентные вещества, гаптены, ферменты, хелаты металлов, лекарственные средства и токсины (*например*, кальхеамицин, экзотоксин A Pseudomonas, рицин (*например*, дегликозилированная цепь A рицина) и ауристатины (*например*, ауристатин E или ауристатин F)).

В одном варианте осуществления для улучшения цитотоксического действия антител к mutCALR и, следовательно, их терапевтической эффективности, антитела конъюгируют с высокотоксичными веществами, включая радиоизотопы и цитотоксические агенты. Эти конъюгаты могут избирательно доставлять токсическую нагрузку к целевому участку (*т.е.* к клеткам, экспрессирующим антиген, распознаваемый антителом), в то время как клетки, которые не распознаются антителом, сохраняются. Чтобы свести к минимуму токсичность, конъюгаты обычно разрабатывают на основе молекул с коротким периодом полужизни в сыворотке (таким образом, используют мышиные последовательности и изотипы IgG3 или IgG4).

В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR модифицировано фрагментом, который улучшает его стабилизацию и/или удержание в кровотоке, *например*, в крови, сыворотке или других тканях, *например*, по меньшей мере в 1,5, 2, 5, 10 или 50 раз. Например, антитело к mutCALR может быть связано с полимером (например, конъюгировано с ним), *например*, по существу неантигенным полимером, таким как полиалкиленоксид или полиэтиленоксид. Подходящие полимеры будут

существенно различаться по весу. Можно применять полимеры, имеющие средний молекулярный вес начиная от около 200 до 35 000 дальтон (или от около 1 000 до около 15 000, и от 2 000 до около 12 500). Например, антитело к mutCALR может быть конъюгировано с водорастворимым полимером, *например*, гидрофильным поливиниловым полимером, *например*, поливиниловым спиртом или поливинилпирролидоном. Примеры таких полимеров включают гомополимеры полиалкиленоксида, такие как полиэтиленгликоль (PEG) или полипропиленгликоли, полиоксиэтиленированные полиолы, их сополимеры и их блок-сополимеры, при условии, что водорастворимость блок-сополимеров сохраняется. Дополнительные пригодные полимеры включают полиоксиалкилены, такие как полиоксиэтилен, полиоксипропилен и блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; полиметакрилаты; карбомеры; и разветвленные или неразветвленные полисахариды.

Вышеописанные конъюгированные антитела могут быть получены путем проведения химических модификаций антител или их форм с более низкой молекулярной массой, описанных в данном документе. Способы модификации антител хорошо известны в данной области техники (см., *например*, патенты США 5057313 и 5156840).

Способы получения антител

Антитела могут продуцироваться в бактериальных или эукариотических клетках. Некоторые антитела, *например* Fab, могут быть получены в бактериальных клетках, *например*, клетках *E. coli*. Антитела также могут быть получены в эукариотических клетках, таких как трансформированные клеточные линии (*например,* CHO, 293E, COS). Кроме того, антитела (*например*, scFvs) могут экспрессироваться в дрожжевой клетке, такой как *Pichia* (см., *например*, Powers et al., J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)), *Hansenula* или *Saccharomyces*. Чтобы получить интересующее антитело, конструируют полинуклеотид, кодирующий антитело, вводят его в вектор экспрессии и затем экспрессируют его в подходящих клетках-хозяевах. Для приготовления рекомбинантного вектора экспрессии, трансфекции клеток-хозяев, отбора трансформантов, культивирования клеток-хозяев и выделения антитела используются стандартные методы молекулярной биологии.

Если антитело должно быть экспрессировано в бактериальных клетках (*например*, *E. coli*), экспрессионный вектор должен иметь характеристики, позволяющие осуществлять амплификацию вектора в бактериальных клетках. Кроме того, если такую *E. coli*, как JM109, DH5α, HB101 или XL1-Blue, применяют в качестве хозяина, вектор должен иметь промотор, например, промотор lacZ (Ward et al., 341:544-546 (1989), промотор araB (Better et al., Science, 240:1041-1043 (1988)) или промотор T7, который может обеспечить эффективную экспрессию в *E. coli*. Примеры подобных векторов включают, например, векторы серий M13, векторы серий pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), «систему QIAexpress» (QIAGEN), pEGFP и pET (когда применяют этот вектор экспрессии, хозяин предпочтительно, экспрессирует BL21 РНК-полимеразу T7). Вектор экспрессии может содержать сигнальную последовательность для

секреции антитела. Для продуцирования в периплазме *E.coli* сигнальную последовательность pelB (Lei et al., J. Bacteriol., 169:4379 (1987)) можно использовать в качестве сигнальной последовательности для секреции антител. Для бактериальной экспрессии с целью введения вектора экспрессии в бактериальную клетку могут быть использованы способы с использованием хлорида кальция или способы электропорации.

Если антитело должно экспрессироваться в клетках животных, таких как клетки CHO, COS и NIH3T3, экспрессионный вектор эвключает промотор, необходимый для экспрессии в этих клетках, например, промотор SV40 (Mulligan et al., Nature, 277:108 (1979)), промотор MMLV-LTR, промотор EF1α (Mizushima et al., Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)), или промотор CMV. В дополнение к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей иммуноглобулин или его домен, рекомбинантные векторы экспрессии могут нести дополнительные последовательности, такие как последовательности, которые регулируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (*например*, точки начала репликации), и селективные маркерные гены. Селективный маркерный ген облегчает отбор клеток-хозяев, в которые был введен вектор (см., *например*, патенты США №№ 4399216, 4634665 и 5179017). Например, селективный маркерный ген обычно придает устойчивость по отношению к лекарственным средствам, таким как G418, гигромицин или метотрексат, клетке-хозяину, в которую был введен вектор. Примеры векторов с селективными маркерами включают pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV и pOP13.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитела вырабатываются в клетках млекопитающих. Примеры клеток-хозяев млекопитающих для экспрессии антитела включают яичник китайского хомячка (клетки CHO) (включая клетки dhfr- CHO, описанные в публикации Urlaub и Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, применяемые с селективным маркером DHFR, *например*, как описано в публикации Kaufman и Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601‑621), эмбриональные клетки 293 почки человека *(например*, 293, 293E, 293T), клетки COS, клетки NIH3T3, лимфоцитарные клеточные линии, *например*, клетки миеломы NS0 и клетки SP2, и клетку от трансгенного животного, *например*, трансгенного млекопитающего. Например, клетка может представлять собой эпителиальную клетку молочной железы.

В типовой системе экспрессии антител рекомбинантный вектор экспрессии, кодирующий как тяжелую цепь антитела, так и легкую цепь антитела к mutCALR, вводят в клетки dhfr-CHO путем трансфекции, опосредованной фосфатом кальция. В пределах рекомбинантного вектора экспрессии каждый из генов тяжелой и легкой цепи антитела функционально связан с регуляторными элементами энхансера/промотора (*например*, полученными из SV40, CMV, аденовируса и подобного, такими как регуляторный элемент энхансера CMV/промотора AdMLP или регуляторный элемент энхансера SV40/промотора AdMLP) для управления высокими уровнями транскрипции генов. Рекомбинантный экспрессионный вектор также несет ген DHFR, который делает возможным селекцию клеток CHO, которые были трансфицированы вектором с помощью

селекции/амплификации с применением метотрексата. Отобранные трансформированные клетки-хозяева культивируют, чтобы сделать возможной экспрессию тяжелой и легкой цепей антитела, и выделяют антитело из культуральной среды.

Антитела также могут продуцироваться в организме трансгенных животных. Например, в патенте США №US 5 849 992 описывает способ экспрессии антитела в молочной железе трансгенного млекопитающего. Конструируют трансген, который содержит специфический по отношению к молоку промотор и нуклеиновые кислоты, кодирующие представляющее интерес антитело и сигнальную последовательность для секреции. Молоко, вырабатываемое самками таких трансгенных млекопитающих, содержит в себе представляющее интерес секретируемое антитело. Антитело может быть очищено от молока или использовано непосредственно для некоторых применений. Также предлагаются животные, содержащие одну или более нуклеиновых кислот, описанных в настоящем документе.

Антитела по настоящему раскрытию могут выделяться внутрь или наружу (например, из среды) клетки-хозяина и очищены до по существу чистых и гомогенных антител. Для выделения и очистки антител могут быть использованы методы выделения и очистки, обычно применяемые для очистки антител, и не ограниченные каким-либо конкретным способом. Антитела могут быть выделены и очищены с помощью соответствующего выбора и комбинирования, например, колоночной хроматографии, фильтрации, ультрафильтрации, высаливания, осаждения растворителями, экстракции растворителями, дистилляции, иммунопреципитации, электрофореза в SDS-полиакриламидном геле, изоэлектрического фокусирования, диализа и перекристаллизации. Хроматография включает, например, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию, гель-фильтрацию, обращенно-фазовую хроматографию и адсорбционную хроматографию (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Хроматография может быть проведена с использованием жидкофазной хроматографии, такой как ВЭЖХ и FPLC. Колонки, применяемые для аффинной хроматографии, включают колонку с белком А и колонку с белком G. Примеры колонок с использованием колонки с белком А включают Hyper D, POROS и Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). Настоящее изобретение также включает антитела, которые являются высокоочищеными с использованием указанных способов очистки.

Полинуклеотиды, векторы экспрессии и клетки

В настоящем изобретении также предложены полинуклеотиды и векторы, кодирующие антитело к mutCALR или его часть (*например*, VH, VL, HC или LC), описанные в данном документе. Полинуклеотиды по настоящему изобретению могут быть в форме РНК или в форме ДНК. В некоторых случаях полинуклеотид представляет собой ДНК. В некоторых случаях полинуклеотид представляет собой комплементарную ДНК (кДНК). В некоторых случаях полинуклеотид представляет собой РНК. В некоторых

вариантах осуществления полинуклеотид, описанный в данном документе, является выделенным. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, описанный в данном документе, является очищенным.

В некоторых случаях полинуклеотид кодирует VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого антитела, описанного в данном документе (см. *например,*, **Таблицы 1-5**). В некоторых случаях полинуклеотид кодирует VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого антитела, описанного в данном документе (см. *например,*, **Таблицы 1-5**). В некоторых случаях полинуклеотид кодирует тяжелую цепь, содержащую VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого антитела, описанного в настоящем документе (см., *например*, **Таблицы 1-5**). В некоторых случаях полинуклеотид кодирует легкую цепь, содержащую VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого антитела, описанного в настоящем документе (см., *например*, **Таблицы 1-5**). В некоторых случаях полинуклеотид функционально связан с промотором.

В некоторых случаях полинуклеотид содержит: (i) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую первый полипептид, причем первый полипептид содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого антитела, описанного в настоящем документе (см., *например*, **Таблицы 1-5**); и (ii) вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую второй полипептид, причем второй полипептид содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого антитела, описанного в настоящем документе (см., *например*, **Таблицы 1-5**). В некоторых случаях полинуклеотид содержит: (i) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую первый полипептид, при этом первый полипептид содержит тяжелую цепь, содержащую VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого антитела, описанного в данном документе (см. *например,*, **Таблицы 1-5**); и (ii) вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую второй полипептид, при этом второй полипептид содержит легкую цепь, содержащую VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого антитела, описанного в данном документе (см. *например*, **Таблицы 1-5**) В некоторых случаях первая нуклеиновая кислота функционально связана с первым промотором, а вторая нуклеиновая кислота функционально связана со вторым промотором.

В некоторых случаях полинуклеотид кодирует описанную в данном документе VH (см., *например*, **Таблицы 4-5**) или ее вариант. В некоторых случаях полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 165-208. В некоторых случаях полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую одну или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) аминокислотных замен, добавлений и/или делеции относительно аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 165-208. В некоторых случаях полинуклеотид кодирует полипептид,

содержащий аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 165-208. В некоторых случаях полинуклеотид функционально связан с промотором.

В некоторых случаях полинуклеотид кодирует описанную в данном документе VL (см., *например*, **Таблицы 4-5**) или ее вариант. В некоторых случаях полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 264-318. В некоторых случаях полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую одну или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) аминокислотных замен, добавлений и/или делеции относительно аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 264-318. В некоторых случаях полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 264-318. В некоторых случаях полинуклеотид функционально связан с промотором.

В некоторых случаях полинуклеотид содержит: (i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую первый полипептид, причем первый полипептид содержит описанную в данном документе VH (см., *например*, **Таблицы 4-5**) или ее вариант; и (ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую второй полипептид, причем второй полипептид содержит описанную в данном документе VL (см., *например*, **Таблицы 4-5**) или ее вариант. В некоторых случаях полинуклеотид содержит: (i) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую первый полипептид, причем первый полипептид содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:165-208, и (ii) вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей второй полипептид, причем второй полипептид содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 264-318. В некоторых случаях полинуклеотид содержит: (i) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую первый полипептид, причем первый полипептид содержит аминокислотную последовательность, содержащую одну или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 , 8, 9, 10) аминокислотных замен, добавлений и/или делеций относительно аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 165-208; и (ii) вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую второй полипептид, причем второй полипептид содержит аминокислотную последовательность, содержащую одну или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) аминокислотных замен, добавлений и/или делеций относительно аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 264-318. В некоторых случаях первая нуклеиновая кислота кодирует аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 165-208, а вторая

нуклеиновая кислота кодирует аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 264-318. В некоторых случаях первая нуклеиновая кислота функционально связана с первым промотором, а вторая нуклеиновая кислота функционально связана со вторым промотором.

В настоящем документе также предусмотрены векторы экспрессии, кодирующие антитела к mutCALR или их части (*например*, VH, VL, HC и/или LC), описанные в настоящем документе. В данном документе также предусмотрены векторы экспрессии, содержащие один или более описанных в данном документе полинуклеотидов. В данной области техники известны и описаны различные типы векторов экспрессии.

В данном документе также предусмотрены клетки, содержащие описанные в данном документе антитела к mutCALR. В данном документе также предусмотрены клетки, содержащие один или более полинуклеотидов, описанных в данном документе. В данном документе также предусмотрены клетки, содержащие один или более векторов экспрессии, описанных в данном документе. В данной области техники известны и описаны различные типы клеток.

Указания

Антитела к mutCALR по настоящему изобретению могут ингибировать активность mutCALR, ингибировать активность одного или более сигнальных путей ниже MPL, ингибировать пролиферацию онкогенных клеток, ингибировать димеризацию MPL, конкурировать с MPL за связывание с mutCALR, или их комбинацию.

В настоящем документе антитело к mutCALR, которое конкурирует с MPL за связывание с mutCALR, означает, что антитело к mutCALR связывается с mutCALR с большей аффинностью, чем MPL. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR связывается с mutCALR с примерно в 10, 50, 100, 500 или 1000 раз большей аффинностью, чем MPL. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR связывается с mutCALR с IC_{50} примерно в 10, 50, 100, 500 или 1000 раз меньше, чем MPL. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR связывается с mutCALR с IC_{50} примерно от 0,1 до 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело к mutCALR связывается с mutCALR с IC_{50} примерно 0,1 нМ, 0,2 нМ, 0,3 нМ, 0,4 нМ, 0,5 нМ, 0,6 нМ, 0,7 нМ, 0,8 нМ, 0,9 нМ или 1 нМ.

Соответственно, антитела или композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать в способах ингибирования активности mutCALR, ингибирования активности одного или более сигнальных путей ниже MPL, ингибирования пролиферации онкогенных клеток, ингибирования димеризации MPL, ингибирования связывания MPL с mutCALR, или их комбинации у индивида/пациента, нуждающегося в ингибировании, путем введения эффективного количества антитела, описанного в настоящем документе.

Неограничивающие примеры сигнальных путей ниже MPL включают передачу сигналов посредством янус-тирозинкиназы (JAK) и переносчиков сигналов и активаторов транскрипции (STAT), передачу сигналов посредством митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) и регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK),

передачу сигналов посредством серин/треонин-киназы (AKT) и передачу сигналов посредством мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с mutCALR, у индивида (*например*, пациента) путем введения индивиду, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более антител по настоящему изобретению или их фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с mutCALR, может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью mutCALR.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения миелопролиферативного новообразования у индивида (*например*, пациента) путем введения индивиду, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более антител по настоящему изобретению или их фармацевтической композиции.

Неограничивающие примеры миелопролиферативного новообразования включают выбранные из хронического миелогенного лейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического нейтрофильного лейкоза, острого миелогенного лейкоза и хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, миелопролиферативного новообразования и миелодиспластического синдрома, включая миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами, миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией и миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с избытком бластов.

Антитела к mutCALR, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения миелопролиферативного новообразования, отдельно или в комбинации с другими способами лечения, для производства лекарственного средства для лечения миелопролиферативного новообразования. Неограничивающие примеры других способов лечения включают ингибитор JAK (*например*, руксолитиниб, итациниб), ингибитор PI3K (*например*, парсаклисиб), стандартное лечение (*например*, IFN-альфа, гидроксимочевину, талидомид, леналидомид, андроген, агент, стимулирующий эритропоэтин, химиотерапевтический агент) или их комбинацию.

Неограничивающие примеры ингибиторов JAK для применения, как описано в настоящем документе, представлены в патенте США № 7335667; патенте США № 9359358; патенте США № 8691807; патенте США № 9181271 и патенте США № 9034884, каждый из которых полностью включен в данный документ посредством ссылки.

Неограничивающие примеры ингибиторов PI3K для применения, как описано в настоящем документе, представлены в патенте США № 9108984; патенте США № 9062055; патенте США № 8759359 и патенте США № 9434746, каждый из которых полностью включен в данный документ посредством ссылки.

Термины «индивид» или «пациент» или «субъект», применяемые

взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно людям (*т.е.* к субъекту-человеку).

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного антитела или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, субъекте или человеке, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача.

При использовании в данном документе, термин «лечение» относится к одному или большему количеству из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (*т.е.* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии); и (2) ослабления заболевания; *например*, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (*т.е.* обратное развитие патологии и/или симптоматологии), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; *например*, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Фармацевтические композиции

Антитело к mutCALR, описанное в настоящем документе, может быть составлено в виде фармацевтической композиции для введения субъекту, *например*, для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе. Как правило, фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый носитель. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и тому подобное, которые являются физиологически совместимыми. Композиция может включать фармацевтически приемлемую соль, *например*, кислотно-аддитивную соль или щелочно-аддитивную соль (см, *например*, публикацию Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Фармацевтический состав относится к хорошо известному уровню техники, который дополнительно описан, *например*, в публикациях Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN:

0683306472); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727); и Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3rd ed. (2000) (ISBN: 091733096X).

Фармацевтические композиции могут быть в различных формах. Эти формы включают в себя, например, жидкие, полутвердые и твердые дозированные формы, такие как жидкие растворы (*например*, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма может зависеть от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Как правило, композиции для агентов, которые описаны в данном документе, существуют в форме инъекций или растворов для инфузий.

Фармацевтические композиции могут быть в различных формах. К ним относятся, например, жидкие, полутвердые и твердые дозированные формы, такие как жидкие растворы (*например*, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, и липосомы. Подходящая форма может зависеть от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Как правило, композиции для агентов, которые описаны в данном документе, существуют в форме инъекций или растворов для инфузий.

Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для стабильного хранения при высокой концентрации, или в виде лиофилизированного препарата. Стерильные растворы для инъекций могут быть изготовлены путем включения антитела к mutCALR, описанного в данном документе, в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В общем случае, дисперсии готовят путем включения агента, описанного в данном документе, в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, в результате которых получают порошок агента, описанного в данном документе, плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его раствора, предварительно простерилизованного фильтрованием. Продленную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, который замедляет абсорбцию, например, моностеаратных солей.

Антитела к mutCALR также могут быть составлены в виде липосом, полученных любым подходящим способом, известным в данной области техники.

Фармацевтические композиции, составленные для подкожного введения, могут быть подходящими в некоторых обстоятельствах, поскольку субъект может самостоятельно вводить фармацевтическую композицию. Фармацевтические составы для подкожного введения могут дополнительно включать белковые составы, содержащие

аргинин-HCl, гистидин и/или полисорбат, которые могут придавать повышенную эффективность, улучшенный период полужизни в сыворотке или повышенную растворимость антителам к mutCALR.

Введение

Антитело к mutCALR можно вводить субъекту, *например*, субъекту, нуждающемуся в этом, например, человеку, различными способами. Для многих применений способ введения может представлять собой внутривенную инъекцию или инфузию (в/в), подкожную инъекцию (SC), внутрибрюшинную (IP) или внутримышечную инъекцию.

Путь и/или способ введения антитела также можно адаптировать для индивидуального случая, *например*, путем наблюдения за субъектом, *например*, с использованием томографической визуализации, *например*, для визуализации опухоли.

Антитело к mutCALR можно вводить в виде фиксированной дозы или в дозе мг/кг веса пациента. Доза также может быть выбрана для снижения или предотвращения выработки антител против антитела к mutCALR . Схему введения можно корректировать для обеспечения желаемого ответа, *например*, терапевтического ответа или комбинаторного терапевтического эффекта. Как правило, дозы антитела к mutCALR (и, необязательно, второго агента) можно использовать для обеспечения субъекта агентом в биодоступных количествах.

В контексте данного документа стандартная лекарственная форма или «фиксированная доза» или «постоянная доза» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем и, необязательно, в сочетании с другим агентом. Могут быть предложены одна или множество дозировок. Альтернативно или дополнительно антитела можно вводить путем непрерывной инфузии.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему один или более контейнеров с антителом к mutCALR или его фармацевтическим составом, необязательно с одним или более другими профилактическими или терапевтическими агентами, полезными для лечения заболевания или расстройства, и необязательно с инструкциями по применению антитела к mutCALR или его фармацевтического состава.

Инструкции по использованию антитела к mutCALR обычно включают информацию о дозировке, схеме введения дозы и способе введения для предполагаемого лечения. Контейнеры могут представлять собой стандартные дозы, многодозовые упаковки (*например*, упаковки с несколькими дозами) или частичные дозы. Инструкции, поставляемые в наборах по изобретению, обычно представляют собой письменные инструкции на этикетке или листке-вкладыше. На этикетке-вкладыше указано, что антитело к mutCALR используют для лечения, задержки возникновения и/или облегчения миелопролиферативного новообразования.

Обнаружение и диагностика

Мутантный CALR можно обнаружить в биологическом образце субъекта, у которого имеется миелопролиферативное новообразование. Таким образом, аспект настоящего изобретения обеспечивает способ обнаружения мутации экзона 9 CALR в биологическом образце субъекта, причем способ включает получение биологического образца от субъекта, у которого имеется или подозревается наличие миелопролиферативного новообразования, и приведение образца в контакт с антителом к mutCALR, описанным в настоящем документе, так что антитело к mutCALR связывается с белком mutCALR, если белок mutCALR присутствует в биологическом образце.

Аспекты настоящего изобретения обеспечивают способ диагностики у субъекта миелопролиферативного новообразования, причем способ включает получение биологического образца от субъекта, у которого имеется или подозревается наличие миелопролиферативного новообразования, и приведение образца в контакт с антителом к mutCALR, описанным в настоящем документе, так что антитело к mutCALR связывается с белком mutCALR, если белок mutCALR присутствует в биологическом образце.

Биологический образец может представлять собой образец крови, образец костного мозга или образец сыворотки. В некоторых вариантах осуществления биологический образец является свежим или замороженным. В некоторых вариантах осуществления биологический образец фиксируется, например, в формальдегиде или параформальдегиде.

Неограничивающие примеры миелопролиферативного новообразования, которое можно диагностировать с помощью настоящего способа, включают выбранные из хронического миелогенного лейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического нейтрофильного лейкоза, острого миелогенного лейкоза и хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, миелопролиферативного новообразования и миелодиспластического синдрома, включая миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами, миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией и миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с избытком бластов.

Антитело к mutCALR, описанное в настоящем документе для применения в настоящих способах обнаружения или диагностики, также может содержать (например, быть конъюгировано с) детектируемую метку. Подходящие обнаруживаемые метки включают радиоизотоп, наночастицу, флуоресцентное соединение, биолюминесцентное соединение, хемилюминесцентное соединение, хелатор металла, магнитные шарики, металлические шарики, коллоидные частицы, флуоресцентные красители, электронно-плотные реагенты, ферменты (например, используемые в ИФА), биотин, дигоксигенин или гаптены. Подходящие способы конъюгации диагностических агентов с антителами известны в данной области техники (см., например, Jazayeri etl al., Sensing and Bio-Sensing Research (2016); 9:17-22 и Balasubramanya, Mater. Methods (2018); 8:2670).

Описанное в данном документе антитело к mutCALR, связанное с белком

mutCALR, меченое или немеченое, может быть обнаружено любым подходящим методом обнаружения, включая иммунологические методы, такие как иммуногистохимия (ИГХ), иммуноцитохимия, вестерн-блоттинг или иммуноанализ ИФА; методы на основе геля или блоттинга; масс-спектрометрия; проточная цитометрия или сортировка клеток с активацией флуоресценции (FACS).

В настоящем изобретении также предложен набор для диагностики миелопролиферативного новообразования, включающий один или более контейнеров с антителом к mutCALR, описанным в настоящем документе, или его диагностическим составом, и необязательно с инструкциями по использованию антитела к mutCALR или его диагностического состава для обнаружения мутации экзона 9 mutCALR или диагностики миелопролиферативного новообразования.

Ниже приведены примеры практического применения изобретения. Они никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены для лучшей иллюстрации заявленного изобретения и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем изобретения. Упоминание конкретных материалов приводится лишь в целях иллюстрации и не предполагает ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники могут разработать эквивалентные средства или реактивы, не используя изобретательские способности и не выходя за рамки объема изобретения.

Пример 1: Получение антител к mutCALR

Для получения моноклональных антител к mutCALR человека мышей иммунизировали одной плазмидой, кодирующей MPL человека, и второй плазмидой, кодирующей mutCalR человека типа 1. Последовательности мутантных CalR и MPL клонировали в экспрессионную плазмиду pVAC2 (Invivogen). Нуклеотидные последовательности, используемые в векторах, а также последовательности кодируемых белков показаны ниже.

Нуклеотидная последовательность MPL человека:

ATGCCCTCCTGGGCCCTCTTCATGGTCACCTCCTGCCTCCTCCTGGCCCCTCA
AAACCTGGCCCAAGTCAGCAGCCAAGATGTCTCCTTGCTGGCATCAGACTCAGAGC
CCCTGAAGTGTTTCTCCCGAACATTTGAGGACCTCACTTGCTTCTGGGATGAGGAAG
AGGCAGCGCCCAGTGGGACATACCAGCTGCTGTATGCCTACCCGCGGGAGAAGCCC
CGTGCTTGCCCCCTGAGTTCCCAGAGCATGCCCCACTTTGGAACCCGATACGTGTGC
CAGTTTCCAGACCAGGAGGAAGTGCGTCTCTTCTTTCCGCTGCACCTCTGGGTGAAG
AATGTGTTCCTAAACCAGACTCGGACTCAGCGAGTCCTCTTTGTGGACAGTGTAGGC
CTGCCGGCTCCCCCCAGTATCATCAAGGCCATGGGTGGGAGCCAGCCAGGGGAACT
TCAGATCAGCTGGGAGGAGCCAGCTCCAGAAATCAGTGATTTCCTGAGGTACGAAC
TCCGCTATGGCCCCAGAGATCCCAAGAACTCCACTGGTCCCACGGTCATACAGCTGA
TTGCCACAGAAACCTGCTGCCCTGCTCTGCAGAGGCCTCACTCAGCCTCTGCTCTGG
ACCAGTCTCCATGTGCTCAGCCCACAATGCCCTGGCAAGATGGACCAAAGCAGACC

TCCCCAAGTAGAGAAGCTTCAGCTCTGACAGCAGAGGGTGGAAGCTGCCTCATCTC
AGGACTCCAGCCTGGCAACTCCTACTGGCTGCAGCTGCGCAGCGAACCTGATGGGA
TCTCCCTCGGTGGCTCCTGGGGATCCTGGTCCCTCCCTGTGACTGTGGACCTGCCTGG
AGATGCAGTGGCACTTGGACTGCAATGCTTTACCTTGGACCTGAAGAATGTTACCTG
TCAATGGCAGCAACAGGACCATGCTAGCTCCCAAGGCTTCTTCTACCACAGCAGGG
CACGGTGCTGCCCCAGAGACAGGTACCCCATCTGGGAGAACTGCGAAGAGGAAGAG
AAAACAAATCCAGGACTACAGACCCCACAGTTCTCTCGCTGCCACTTCAAGTCACGA
AATGACAGCATTATTCACATCCTTGTGGAGGTGACCACAGCCCCGGGTACTGTTCAC
AGCTACCTGGGCTCCCCTTTCTGGATCCACCAGGCTGTGCGCCTCCCCACCCCAAAC
TTGCACTGGAGGGAGATCTCCAGTGGGCATCTGGAATTGGAGTGGCAGCACCCATC
GTCCTGGGCAGCCCAAGAGACCTGTTATCAACTCCGATACACAGGAGAAGGCCATC
AGGACTGGAAGGTGCTGGAGCCGCCTCTCGGGGCCCGAGGAGGGACCCTGGAGCTG
CGCCCGCGATCTCGCTACCGTTTACAGCTGCGCGCCAGGCTCAACGGCCCCACCTAC
CAAGGTCCCTGGAGCTCGTGGTCGGACCCAACTAGGGTGGAGACCGCCACCGAGAC
CGCCTGGATCTCCTTGGTGACCGCTCTGCATCTAGTGCTGGGCCTCAGCGCCGTCCT
GGGCCTGCTGCTGCTGAGGTGGCAGTTTCCTGCACACTACAGGAGACTGAGGCATG
CCCTGTGGCCCTCACTTCCAGACCTGCACCGGGTCCTAGGCCAGTACCTTAGGGACA
CTGCAGCCCTGAGCCCGCCCAAGGCCACAGTCTCAGATACCTGTGAAGAAGTGGAA
CCCAGCCTCCTTGAAATCCTCCCCAAGTCCTCAGAGAGGACTCCTTTGCCCCTGTGTT
CCTCCCAGGCCCAGATGGACTACCGAAGATTGCAGCCTTCTTGCCTGGGGACCATGC
CCCTGTCTGTGTGCCCACCCATGGCTGAGTCAGGGTCCTGCTGTACCACCCACATTG
CCAACCATTCCTACCTACCACTAAGCTATTGGCAGCAGCCT (SEQ ID NO:323)

Аминокислотная последовательность MPL человека:

MPSWALFMVTSCLLLAPQNLAQVSSQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDE
EEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKN
VFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPR
DPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPKQTSPSREASAL
TAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFT
LDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCCPRDRYPIWENCEEEEKTNPGLQTPQFSR
CHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQ
HPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGARGGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPT
YQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWQFPAHYRRLRHA
LWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQ
MDYRRLQPSCLGTMPLSVCPPMAESGSCCTTHIANHSYLPLSYWQQP(SEQ ID NO:324)

Нуклеотидная последовательность mutCALR человека типа 1:

ATGCTGCTATCCGTGCCGCTGCTGCTCGGCCTCCTCGGCCTGGCCGTCGCCGA
GCCTGCCGTCTACTTCAAGGAGCAGTTTCTGGACGGAGACGGGTGGACTTCCCGCTG
GATCGAATCCAAACACAAGTCAGATTTTGGCAAATTCGTTCTCAGTTCCGGCAAGTT
CTACGGTGACGAGGAGAAAGATAAAGGTTTGCAGACAAGCCAGGATGCACGCTTTT
ATGCTCTGTCGGCCAGTTTCGAGCCTTTCAGCAACAAAGGCCAGACGCTGGTGGTGC

AGTTCACGGTGAAACATGAGCAGAACATCGACTGTGGGGGCGGCTATGTGAAGCTG
TTTCCTAATAGTTTGGACCAGACAGACATGCACGGAGACTCAGAATACAACATCAT
GTTTGGTCCCGACATCTGTGGCCCTGGCACCAAGAAGGTTCATGTCATCTTCAACTA
CAAGGGCAAGAACGTGCTGATCAACAAGGACATCCGTTGCAAGGATGATGAGTTTA
CACACCTGTACACACTGATTGTGCGGCCAGACAACACCTATGAGGTGAAGATTGAC
AACAGCCAGGTGGAGTCCGGCTCCTTGGAAGACGATTGGGACTTCCTGCCACCCAA
GAAGATAAAGGATCCTGATGCTTCAAAACCGGAAGACTGGGATGAGCGGGCCAAG
ATCGATGATCCCACAGACTCCAAGCCTGAGGACTGGGACAAGCCCGAGCATATCCC
TGACCCTGATGCTAAGAAGCCCGAGGACTGGGATGAAGAGATGGACGGAGAGTGG
GAACCCCCAGTGATTCAGAACCCTGAGTACAAGGGTGAGTGGAAGCCCCGGCAGAT
CGACAACCCAGATTACAAGGGCACTTGGATCCACCCAGAAATTGACAACCCCGAGT
ATTCTCCCGATCCCAGTATCTATGCCTATGATAACTTTGGCGTGCTGGGCCTGGACCT
CTGGCAGGTCAAGTCTGGCACCATCTTTGACAACTTCCTCATCACCAACGATGAGGC
ATACGCTGAGGAGTTTGGCAACGAGACGTGGGGCGTAACAAAGGCAGCAGAGAAA
CAAATGAAGGACAAACAGGACGAGGAGCAGAGGACAAGGAGGATGATGAGGACA
AAGATGAGGATGAGGAGGATGAGGAGGACAAGGAGGAAGATGAGGAGGAAGATG
TCCCCGGCCAGGCCAAGGACGAGCTGTAGAGAGGCCTGCCTCCAGGGCTGGACTGA
GGCC (SEQ ID NO:325)

Аминокислотная последовательность mutCALR человека типа I:

MLLSVPLLLGLLGLAVAEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSG
KFYGDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKL
FPNSLDQTDMHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHL
YTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDS
KPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGT
WIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWG
VTKAAEKQMKDKQDEEQRTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREA
CLQGWTEA (SEQ ID NO:320)

Плазмобласты выделяли из селезенки и лимфатических узлов мышей методом проточной цитометрии. Последовательности антител плазмобластов определяли с использованием секвенирования спареных VH/VL B-клеток 10x Genomics. Мышиные пары VH/VL экспрессировали как химеры с Fc huIgG1 и тестировали на связывание и функциональность. Этим способом было получено антитело, обозначенное как клон 54.

Кроме того, были проведены множественные раунды отбора библиотек фагового дисплея с одним донором и множеством доноров в соответствии с методом, описанным в Erasmus et al., Communications Biology 4, article no. 350 (2021). Фаговые библиотеки обогащали в течение 2 или 3 раундов биотинилированным слитым белком MBP-mutCalR типа 1 (Cepter Biopartners) с деселекцией с использованием MBP (Rockland Immunochemicals) и стрептавидиновых шариков (Thermo Fisher) в каждом раунде (см., *например*, Пример 2). Кассеты scFv из пулов библиотек, демонстрирующие наиболее сильное специфическое обогащение mutCalR, затем рекомбинировали в вектор

дрожжевого дисплея для создания библиотек дрожжевого дисплея. Их отбирали в течение четырех раундов с использованием уменьшающихся концентраций MBP-mutCalR с блокированием или без блокирования рандомизированным пептидом или олиголизиновым пептидом (Alamanda Polymers). В последнем раунде отбора дрожжи также отбирали по связыванию с биотинилированным длинным пептидом mutCalR (Biot-LC-MKDKQDEEQRTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSSREASLQGWTEA; SEQ ID NO:332) или коротким пептидом (Biot-LC-MKDKQDEEQRTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKM; SEQ ID NO:333). Уникальные последовательности были получены в результате последней сортировки путем секвенирования дрожжевых колоний по Сэнгеру. Для скрининга эти scFv были переформатированы путем клонирования в вектор экспрессии IgG1 человека, затем экспрессированы и очищены из супернатантов клеток Expi293F (Thermo Fisher, кат. № A14635). Слитый белок MBP-mutCalR типа 1, использованный в этом эксперименте, представляет собой:

HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEK FPQVAATGDGPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIA YPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADG GYAFKYENGKYDIKDVGVDNAGAKAGLTFLVDLIKNKHMNADTDYSIAEAAFNKGET AMTINGPWAWSNIDTSKVNYGVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLE NYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKSYEEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIPQMSAF WYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTNSSSLEVLFQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYF QGEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIEKHKSDFGKFVLSSGKFYGDEEKDKGLQTSQDARF YALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMHGDSEYNIMF GPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVE SGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPE DWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDN FGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRT RRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID NO:334)

Аминокислотные последовательности шести CDR для каждого из 54 уникальных клонов показаны в **Таблице 1**. Последовательности тяжелой цепи, VH, легкой цепи и VL каждого клона показаны в **Таблице 4**.

Мутации были внесены в три из идентифицированных клонов (клоны 6, 15 и 17) для создания 161 уникального мутантного клона (клоны 55-215). Аминокислотные последовательности шести CDR для каждого из мутантных клонов показаны в **Таблице 2**. Последовательности легкой и тяжелой цепи исходных клонов (клоны 6, 15 и 17) и мутантных клонов (клоны 55-215) показаны в **Таблице 5**. Одна такая мутация тяжелой цепи, N297A, привела к появлению «нуль»-мутантов с эффекторной функцией Fc, у которых эффекторная функция Fc, особенно ADCC, была устранена или по существу устранена. Как можно видеть из данных об активности в примерах, эти антитела с нуль-

мутацией эффекторной функции Fc N297A обычно имеют повышенную аффинность связывания с mutCALR, чем антитела без нуль-мутации эффекторной функции Fc.

Таблица 1. Последовательности CDR.

№ клона	Группа	CDR1 VH	CDR2 VH	CDR3 VH	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL
1	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNYIGSKSVH (SEQ ID NO:26)	DDGDRPS (SEQ ID NO:53)	QVWDSISDHVV (SEQ ID NO:69)
2	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSIDHLI (SEQ ID NO:70)
3	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAERFQG (SEQ ID NO:8)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
4	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
5	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	VGTNFGSKNVH (SEQ ID NO:29)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
6	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
7	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	VGTNFGSKNVH (SEQ ID NO:29)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
8	1	ELSMQ	GFDPDDGETM	SPGYDFF	GGNNIGSKS	DDSDRPS	QVWDSSS

		(SEQ ID NO:1)	YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	DY (SEQ ID NO:18)	VH (SEQ ID NO:28)	(SEQ ID NO:54)	DHLV (SEQ ID NO:73)
9	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDRDRPS (SEQ ID NO:56)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
10	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSEG VH (SEQ ID NO:31)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
11	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:30)	DVSKRPS (SEQ ID NO:57)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
12	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:9)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VN (SEQ ID NO:32)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
13	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VF (SEQ ID NO:33)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSS DHLV (SEQ ID NO:73)
14	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGYNIGSKF VH (SEQ ID NO:34)	DDRDRPS (SEQ ID NO:56)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
15	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
16	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID	GGNNTGSKS VH (SEQ ID	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID

				NO:18)	NO:35)		NO:71)
17	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
18	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPL (SEQ ID NO:58)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
19	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSNIGDIRVH (SEQ ID NO:37)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
20	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKGVH (SEQ ID NO:38)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
21	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVN (SEQ ID NO:32)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
22	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKNVH (SEQ ID NO:39)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
23	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGIKSVH (SEQ ID NO:40)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
24	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKLQG (SEQ ID NO:10)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
25	1	ELSMQ	GFDPDDGETM	SPGYDFF	GGNNIGRKA	DDSDRPS	QVWDSSN

		(SEQ ID NO:1)	YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	DY (SEQ ID NO:18)	VH (SEQ ID NO:41)	(SEQ ID NO:54)	DLLI (SEQ ID NO:71)
26	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSI DHLI (SEQ ID NO:70)
27	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGIKS VH (SEQ ID NO:40)	DDRDRPS (SEQ ID NO:56)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
28	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDAD SDQLI (SEQ ID NO:74)
29	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSS DLLI (SEQ ID NO:75)
30	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFF DY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGTKS VH (SEQ ID NO:118)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSN DLLI (SEQ ID NO:71)
31	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	PGGILTDP DAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:30)	DVNKRPS (SEQ ID NO:59)	SSYIPSST RWV (SEQ ID NO:76)
32	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	PGGILTDP DAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	SSYTSSST PYV (SEQ ID NO:77)
33	2	DYFIH (SEQ ID	LVDPEDGETIY AEKFQG	PGGILTDP DAFDI	AGTGSDVGG YNHVS	DVNKRPS (SEQ ID	SSYIPSST RWV

		NO:2)	(SEQ ID NO:11)	(SEQ ID NO:19)	(SEQ ID NO:42)	NO:59)	(SEQ ID NO:76)
34	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	PGGILTDP DAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	SSYTSSST YV (SEQ ID NO:78)
35	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEDGETIY AERFQG (SEQ ID NO:12)	PGGILTDP DAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	SSYTSSST PYV (SEQ ID NO:77)
36	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	PGGILTDP DAFDI (SEQ ID NO:19)	AGTGSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:43)	DVNKRPS (SEQ ID NO:59)	SSYTSSST FYV (SEQ ID NO:79)
37	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	PGGILTDP DAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGG YNYVS (SEQ ID NO:30)	DVSNRPS (SEQ ID NO:60)	SSYTSSST FYV (SEQ ID NO:79)
38	3	SYAIS (SEQ ID NO:3)	LVDPEDGETIY AEKFRG (SEQ ID NO:13)	EESYGP (SEQ ID NO:20)	QASQDISNY LN (SEQ ID NO:44)	DASNLET (SEQ ID NO:61)	QQLNSYP LT (SEQ ID NO:80)
39	3	SYAIS (SEQ ID NO:3)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	EESYGP (SEQ ID NO:20)	QASQDISNY LD (SEQ ID NO:45)	DASNLET (SEQ ID NO:61)	QQLNSYP LT (SEQ ID NO:80)
40	4	ESSMH (SEQ ID NO:4)	LVDPEDGETIY AQKFQG (SEQ ID NO:14)	EEWSGDG DDAFDI (SEQ ID NO:21)	SGSSSNIGSY SVS (SEQ ID NO:46)	DNNKRPS (SEQ ID NO:62)	GTWDSSL SAWV (SEQ ID NO:81)
41	4	ELSMH (SEQ ID	LVDPEDGETIY AQKFQG	EEWSGDG DDAFDI	SGSSSNIGSY SVS	DNNKRPS (SEQ ID	GTWDSSL SAWV

		NO:5)	(SEQ ID NO:14)	(SEQ ID NO:21)	(SEQ ID NO:46)	NO:62)	(SEQ ID NO:81)
42	4	ELSMH (SEQ ID NO:5)	LVDPEDGETIY AQKFQG (SEQ ID NO:14)	EEWSGDG DDAFDI (SEQ ID NO:21)	SGSSSNIGSY SVS (SEQ ID NO:46)	DDNKRPS (SEQ ID NO:63)	GTWDSSL SAWV (SEQ ID NO:81)
43	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRAKH VH (SEQ ID NO:47)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QAWDSST VV (SEQ ID NO:82)
44	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRSKS VH (SEQ ID NO:48)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QAWDSNT VV (SEQ ID NO:83)
45	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIGRKS VH (SEQ ID NO:49)	RDSNRPS (SEQ ID NO:65)	QVWDSST VV (SEQ ID NO:84)
46	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRSKS VH (SEQ ID NO:48)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QVWDSST AV (SEQ ID NO:85)
47	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNKIGTKS VH (SEQ ID NO:50)	RDSNRPS (SEQ ID NO:65)	QVWDSST VV (SEQ ID NO:84)
48	6	SYAIS (SEQ ID	GIIPIFGTANYA QKFQG	SPLRGSG WYWHYY	GGNNIGSKS VH	QDRKRPS (SEQ ID	QAWDSST AV

		NO:3)	(SEQ ID NO:15)	YGMDV (SEQ ID NO:22)	(SEQ ID NO:28)	NO:66)	(SEQ ID NO:86)	
49	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRAKH VH (SEQ ID NO:47)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QVWDSST VV (SEQ ID NO:84)	
50	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIGTKS VH (SEQ ID NO:118)	QDRKRPS (SEQ ID NO:66)	QVWDSST EV (SEQ ID NO:87)	
51	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIPIFGTANYA QKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSG WYWHYY YGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNKIGTKS VH (SEQ ID NO:50)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QAWGSST VV (SEQ ID NO:88)	
52	12	ELSMH (SEQ ID NO:5)	LVDPEDGETIY AEKFQG (SEQ ID NO:11)	TIGDDYF DY (SEQ ID NO:23)	QASQDISNY LN (SEQ ID NO:44)	DASNLET (SEQ ID NO:61)	QQYDNLP LT (SEQ ID NO:89)	
53	13	ELSMH (SEQ ID NO:5)	GFDPEDGETIY AQKFQG (SEQ ID NO:16)	DIQGLAEF DY (SEQ ID NO:24)	TGTNTDVGA YIDVS (SEQ ID NO:51)	DVSKWP S (SEQ ID NO:67)	CSYAGNH SFS (SEQ ID NO:90)	
54	14	TSGMG VG (SEQ ID NO:6)	HIWWDDDKYY NPYLKN (SEQ ID NO:17)	SAYGSTY GY (SEQ ID NO:25)	KASQSVDYD GDSFMN (SEQ ID NO:52)	TASILES (SEQ ID NO:68)	QQSNEDP WT (SEQ ID NO:91)	

Таблица 2. CDR мутантных клонов.

№	Мутац	Мутации	CDR1	CDR2 VH	CDR3	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL

клона	мутации тяжелой цепи	легкой цепи	VH		VH			
6	Исходный	Исходный	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
55	N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
56	D54A N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
57	D54S N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
58	D54E N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
59	G55A N297A	Исходный клон 6	ELSMQ	GFDPDDAETMYAEKFQG	SPGYDFFDY	TGTSSDVGGYNYVS	EVSNRPS (SEQ ID	QVWDSSNDLLI

		(мутации только в тяжелой цепи)	(SEQ ID NO:1)	EKFQG (SEQ ID NO:95)	(SEQ ID NO:18)	S (SEQ ID NO:30)	NO:55)	(SEQ ID NO:71)
60	R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
61	D54A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
62	D54S R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
63	D54E R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
64	G55A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
65	N297A	Трансплант	ELSM	GFDPDD	SPGYDF	TGTSSDV	EVSNRPS	QVWDSS

		ат CDR зародышевой линии 3-21	Q (SEQ ID NO:1)	GETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	FDY (SEQ ID NO:18)	GGYNYVS (SEQ ID NO:30)	(SEQ ID NO:55)	NDLLI (SEQ ID NO:71)
66	D54A N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
67	D54S N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
68	D54E N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
69	G55A N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
70	R82aS T83R L89V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
71	D54A R82aS T83R L89V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

72	D54S R82aS T83R L89V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
73	D54E R82aS T83R L89V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
74	G55A R82aS T83R L89V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
75	N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
76	D54A N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
77	D54S N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
78	D54E N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

79	G55A N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
80	R82aS T83R L89V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
81	D54A R82aS T83R L89V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
82	D54S R82aS T83R L89V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
83	D54E R82aS T83R L89V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
84	G55A R82aS T83R L89V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
85	E1Q L67V V69M V78A R82aS	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

	T83R L89V F91Y N297A D54A E1Q	цепи)						
86	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54S E1Q	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
87	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
88	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
89	G55A	Исходный	ELSM	GFDPDD	SPGYDF	TGTSSDV	EVSNRPS	QVWDSS

	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A E1Q L67V	клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	Q (SEQ ID NO:1)	AETMYA EKFQG (SEQ ID NO:95)	FDY (SEQ ID NO:18)	GGYNYV S (SEQ ID NO:30)	(SEQ ID NO:55)	NDLLI (SEQ ID NO:71)
90	V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54A E1Q L67V	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDV GGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
91	V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54S E1Q L67V	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDA GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDV GGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
92	V69M V78A R82aS T83R	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDSG ETMYAE KFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDV GGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)

93	L89V F91Y N297A D54E E1Q_ L67V_ V69M V78A_ R82aS T83R L89V F91Y_ N297A G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A E1Q L67V_ V69M V78A R82aS T83R_ L89V F91Y N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
94		Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
95		CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
96	D54A E1Q_ L67V	CDR3 клона 6 зародышев	ELSMQ (SEQ	GFDPDAGETMYAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID	GGNNIGSKSVH (SEQ ID	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID

	V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A D54S E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V	ой линии 3-21	ID NO:1)	(SEQ ID NO:92)	ID NO:18)	NO:28)		NO:71)
97	V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
98	V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
99	V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

	F91Y N297A							
100	E1Q N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
101	L67V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
102	V69M N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
103	V78A N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
104	R82aS N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
105	T83R N297A	Исходный клон 6 (мутации	ELSMQ (SEQ	GFDPDDGETMYAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID	TGTSSDVGGYNYVS	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID

		только в тяжелой цепи)	ID NO:1)	(SEQ ID NO:7)	NO:18)	(SEQ ID NO:30)		NO:71)
106	L89V N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
107	F91Y N297A	Исходный клон 6 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
108	E1Q N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
109	L67V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
110	V69M N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
111	V78A N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

112	R82aS N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
113	T83R N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
114	L89V N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
115	F91Y N297A	Трансплантат CDR зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
116	E1Q N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
117	L67V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
118	V69M N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

119	V78A N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
120	R82aS N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
121	T83R N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
122	L89V N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
123	F91Y N297A	CDR3 клона 6 зародышевой линии 3-21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
15	Исходный	Исходный	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
124	N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

		цепи)						
125	D54A N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
126	D54S N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
127	D54E N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
128	G55A N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
129	R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
130	D54A R82aS T83R L89V	Исходный клон 15 (мутации только в	ELSMQ (SEQ ID	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

	N297A	тяжелой цепи)	NO:1)	NO:92)				
131	D54S R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
132	D54E R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
133	G55A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
134	N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
135	D54A N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
136	D54S N297A	Исходный клон 15, мутирован	ELSMQ (SEQ	GFDPDSGETMYAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID	GGDNIGSKSVH (SEQ ID	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID

		ный в: E3V N76S	ID NO:1)	(SEQ ID NO:93)	NO:18)	NO:27)		NO:71)
137	D54E N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
138	G55A N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
139	R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
140	D54A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
141	D54S R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
142	D54E R82aS	Исходный клон 15,	ELSMQ	GFDPDEGETMYAE	SPGYDFFDY	GGDNIGSKSVH	DDSDRPS (SEQ ID	QVWDSSNDLLI

	T83R L89V N297A	мутированный в: E3V N76S	(SEQ ID NO:1)	KFQG (SEQ ID NO:94)	(SEQ ID NO:18)	(SEQ ID NO:27)	NO:54)	(SEQ ID NO:71)
143	G55A R82aS T83R L89V N297A E1Q L67V V69M V78A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
144	R82aS T83R L89V F91Y N297A D54A E1Q L67V V69M V78A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
145	R82aS T83R L89V F91Y N297A D54S E1Q_ L67V V69M V78A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
146	R82aS	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

	T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q_ L67V V69M V78A_ R82aS T83R_ L89V F91Y N297A G55A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
147								
	E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A G55A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
148								
	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
149								
	D54Ah E1Q	Исходный клон 15,	ELSMQ	GFDPDAGETMYA	SPGYDFFDY	GGDNIGSKSVH	DDSDRPS (SEQ ID	QVWDSSNDLLI
150								

	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54S E1Q	мутированный в: E3V N76S	(SEQ ID NO:1)	EKFQG (SEQ ID NO:92)	(SEQ ID NO:18)	(SEQ ID NO:27)	NO:54)	(SEQ ID NO:71)
151	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
152	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A G55A E1Q	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
153	L67V V69M V78A R82aS T83R	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

	L89V F91Y N297A							
154	E1Q N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
155	L67V N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
156	V69M N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
157	V78A N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
158	R82aS N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
159	T83R N297A	Исходный клон 15	ELSMQ	GFDPDDGETMYA	SPGYDFFDY	GGDNIGSKSVH	DDSDRPS (SEQ ID	QVWDSSNDLLI

		(мутации только в тяжелой цепи)	(SEQ ID NO:1)	EKFQG (SEQ ID NO:7)	(SEQ ID NO:18)	(SEQ ID NO:27)	NO:54)	(SEQ ID NO:71)
160	L89V N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGS KSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
161	F91Y N297A	Исходный клон 15 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGS KSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
162	E1Q N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGS KSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
163	L67V N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGS KSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
164	V69M N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGS KSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS NDLLI (SEQ ID NO:71)
165	V78A	Исходный	ELSM	GFDPDD	SPGYDF	GGDNIGS	DDSDRPS	QVWDSS

	N297A	клон 15, мутированный в: E3V N76S	Q (SEQ ID NO:1)	GETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	FDY (SEQ ID NO:18)	KSVH (SEQ ID NO:27)	(SEQ ID NO:54)	NDLLI (SEQ ID NO:71)
166	R82aS N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
167	T83R N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
168	L89V N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
169	F91Y N297A	Исходный клон 15, мутированный в: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
17	Исходный	Исходный	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
170	N297A	Исходный	ELSM	GFDPDD	SPGYDF	GGSDIGD	DDSDRPS	QVWDSS

		клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	Q (SEQ ID NO:1)	GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	FDY (SEQ ID NO:18)	EIVH (SEQ ID NO:36)	(SEQ ID NO:54)	SDHLI (SEQ ID NO:72)
171	D54A N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDA GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGD EIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS SDHLI (SEQ ID NO:72)
172	D54S N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDSG ETMYAE KFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGD EIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS SDHLI (SEQ ID NO:72)
173	D54E N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDEG ETMYAE KFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGD EIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS SDHLI (SEQ ID NO:72)
174	G55A N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDD AETMYA EKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGD EIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS SDHLI (SEQ ID NO:72)
175	R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSM Q (SEQ ID NO:1)	GFDPDD GETMYA EKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDF FDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGD EIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSS SDHLI (SEQ ID NO:72)

176	D54A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
177	D54S R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
178	D54E R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
179	G55A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
180	N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
181	D54A N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)

		Q79E						
182	D54S N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
183	D54E N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
184	G55A N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
185	R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
186	D54A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
187	D54S R82aS T83R L89V	Исходный клон 17, мутированный в:	ELSMQ (SEQ ID	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)

	N297A	A78V Q79E	NO:1)	NO:93)				
188	D54E R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
189	G55A R82aS T83R L89V N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
190	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
191	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
192	D54S E1Q	Исходный клон 17	ELSMQ	GFDPDSGETMYAE	SPGYDFFDY	GGSDIGDEIVH	DDSDRPS (SEQ ID	QVWDSSSDHLI

	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A D54E E1Q	(мутации только в тяжелой цепи)	(SEQ ID NO:1)	KFQG (SEQ ID NO:93)	(SEQ ID NO:18)	(SEQ ID NO:36)	NO:54)	(SEQ ID NO:72)
193	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A G55A E1Q	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
194	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A E1Q	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETMYAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
195	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)

196	F91Y N297A D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
197	F91Y N297A D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
198	F91Y N297A D54E E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
199	F91Y N297A G55A E1Q L67V	Исходный клон 17, мутирован	ELSMQ (SEQ	GFDPDDAETMYAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID	GGSDIGDEIVH (SEQ ID	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID

	V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	ный в: A78V Q79E	ID NO:1)	(SEQ NO:95)	ID	NO:18)	NO:36)		NO:72)
200	E1Q N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)		SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
201	L67V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)		SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
202	V69M N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)		SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
203	V78A N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)		SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
204	R82aS N297A	Исходный клон 17 (мутации только в	ELSMQ (SEQ ID	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ	ID	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)

		тяжелой цепи)	NO:1)	NO:7)				
205	T83R N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
206	L89V N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
207	F91Y N297A	Исходный клон 17 (мутации только в тяжелой цепи)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
208	E1Q N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
209	L67V N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
210	V69M N297A	Исходный клон 17, мутирован	ELSMQ (SEQ	GFDPDDGETMYAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID	GGSDIGDEIVH (SEQ ID	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID

		ный в: A78V Q79E	ID NO:1)	(SEQ ID NO:7)	ID NO:18)	NO:36)		NO:72)
211	V78A N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
212	R82aS N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
213	T83R N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
214	L89V N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
215	F91Y N297A	Исходный клон 17, мутированный в: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETMYAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)

Таблица 3. Консенсусные последовательности CDR.

Группа 1, 2, 3, 4, 6, 12 и 13

CDR1 VH $X_1X_2X_3X_4X_5$

X_1 представляет собой S, E или D;

X_2 представляет собой Y, L или S;

X_3 представляет собой A, S или F;

X_4 представляет собой I или M; и

X_5представляет собой S, Q или H.

CDR2 VH $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97)

X_6 представляет собой L или G;

X_7 представляет собой V, F или I;

X_8 представляет собой D или I;

X_9 представляет собой E, D или I;

X_{10} представляет собой D, G, F, A, S или E;

X_{11} представляет собой G или A;

X_{12} представляет собой E или T;

X_{13} представляет собой T или A;

X_{14} представляет собой I, M или N;

X_{15} представляет собой E или Q;

X_{16} представляет собой K или R;

X_{17} представляет собой F или L;

X_{18} представляет собой R или Q.

CDR3 VH $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98)

X_{19} представляет собой P, E или отсутствует;

X_{20} представляет собой G, E или отсутствует;

X_{21} представляет собой G, W, S или отсутствует;

X_{22} представляет собой I, D, S, P или отсутствует;

X_{23} представляет собой S, L, I, T, G или отсутствует;

X_{24} представляет собой P, T, Q, I, D, R или отсутствует;

X_{25} представляет собой G, D или отсутствует;

X_{26} представляет собой E, Y, P, L, D или S;

X_{27} представляет собой E, D, A или G;

X_{28} представляет собой S, F, A, E, Y или W;

X_{29} представляет собой Y или F;

X_{30} представляет собой G, D или W;

X_{31} представляет собой P, Y, I или H;

X_{32} представляет собой Y или отсутствует;

X_{33} представляет собой Y или отсутствует;

X_{34} представляет собой Y или отсутствует;

X_{35} представляет собой G или отсутствует;

X_{36} представляет собой M или отсутствует;

X_{37} представляет собой D или отсутствует;

X_{38} представляет собой V или отсутствует.

CDR1 VL $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO:99)

X_{39} представляет собой T, A или отсутствует;

X_{40} представляет собой G или отсутствует;

X_{41} представляет собой Q, G, V, T или S;

X_{42} представляет собой A, G, S или N;

X_{43} представляет собой S, N, D, T или Y;

X_{44} представляет собой Q, Y, N, D, S или K;

X_{45} представляет собой D, I, F, V, S или T;

X_{46} представляет собой N или отсутствует;

X_{47} представляет собой I или отсутствует;

X_{48} представляет собой I, G или R;

X_{49} представляет собой S, G, A, D, I, R или T;

X_{50} представляет собой Y или отсутствует;

X_{51} представляет собой N, K, I или E;

X_{52} представляет собой Y, S, N, D, H, F, R или G;

X_{53} представляет собой L или V; и

X_{54} представляет собой N, H, S, D или F.

CDR2 VL $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$

X_{55} представляет собой T, D, E, Q или R;

X_{56} представляет собой A, D, V или N;

X_{57} представляет собой S, G, N или R;

X_{58} представляет собой I, N, D или K;

X_{59} представляет собой L, R или W;

X_{60} представляет собой E или P; и

X_{61} представляет собой S, T или L.

CDR3 VL $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$

X_{62} представляет собой Q, S, C или G;

X_{63} представляет собой Q, V, S, T или A;

X_{64} представляет собой Q, L, W или Y;

X_{65} представляет собой Q, N, D, I, T, A или G;

X_{66} представляет собой S, P, G, N или A;

X_{67} представляет собой N, Y, I, S, N, L или D;

X_{68} представляет собой E, P, S, I, N, H, L или T;

X_{69} представляет собой D, T, S или отсутствует;

X_{70} представляет собой P, H, L, R, F, A, Q или отсутствует;

X_{71} представляет собой W, L, V, Y, S, A или E; и

X_{72} представляет собой T, V или I.

Группа 1

CDR1 VH ELSMQ (SEQ ID NO:1)

CDR1 VH GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329)

CDR2 VH GFDPDDX_{101}ETMYAE$X_{102}X_{103}$QG (SEQ ID NO:102)

X_{101} представляет собой D или G;

X_{102} представляет собой K или R; и

X_{103} представляет собой F или L.

CDR3 VH SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)

CDR1 VL GG$X_{104}X_{105}X_{106}$G$X_{107}X_{108}X_{109}$VX_{110} (SEQ ID NO:103)

X_{104} представляет собой N, D или S;

X_{105} представляет собой Y, N или D;

X_{106} представляет собой I или T;

X_{107} представляет собой S, D, I, R или T;

X_{108} представляет собой K, E или I;

X_{109} представляет собой S, I, R, G, N или A; и

X_{110} представляет собой H, F или N.

CDR2 VL DDX_{111}DRPX_{112} (SEQ ID NO:104)

X_{111} представляет собой G, S или R; и

X_{112} представляет собой S или L.

CDR3 VL QVWD$X_{113}X_{114}X_{115}$D$X_{116}X_{117}X_{118}$ (SEQ ID NO:105)

X_{113} представляет собой S или A;

X_{114} представляет собой I или S;

X_{115} представляет собой S, I или N;

X_{116} представляет собой H, L или Q;

X_{117} представляет собой V или L; и

X_{118} представляет собой V или I.

CDR1 VL TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)

CDR2 VL X_{119}VSX_{120}RPS (SEQ ID NO:106)

X_{119} представляет собой E или D; и

X_{120} представляет собой N или K

CDR3 VL QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

Группа 2

CDR1 VH DYFIH (SEQ ID NO:2)

CDR2 VH LVDPEDGETIYAEX_{121}FQG (SEQ ID NO:107)

X_{121} представляет собой K или R.

CDR3 VH PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)

CDR1 VL X_{122}GTX_{123}SDVGGYNX_{124}VS (SEQ ID NO:108)

X_{122} представляет собой T или A;

X_{123} представляет собой S или G; и

X_{124} представляет собой Y или H.

CDR2 VL X_{125}V$X_{126}X_{127}$RPS (SEQ ID NO:109)

X_{125} представляет собой D или E;

X_{126} представляет собой N или S; и

X_{127} представляет собой K или N.

CDR3 VL SSY$X_{128}X_{129}$SST$X_{130}X_{131}$V (SEQ ID NO:110)

X_{128} представляет собой I или T;

X_{129} представляет собой P или S;

X_{130} представляет собой R, P, F или отсутствует; и

X_{131} представляет собой W или Y.

Группа 3

CDR1 VH SYAIS (SEQ ID NO:3)

CDR2 VH LVDPEDGETIYAEKFX_{132}G (SEQ ID NO:111)

X_{132} представляет собой R или Q.

CDR3 VH EESYGP (SEQ ID NO:20)

CDR1 VL QASQDISNYLX_{133} (SEQ ID NO:112)

X_{133} представляет собой N или D

CDR2 VL DASNLET (SEQ ID NO:61)

CDR3 VL QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80)

Группа 4

CDR1 VH $EX_{134}SMH$ (SEQ ID NO:113)

X_{134} представляет собой S или L

CDR2 VH LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14)

CDR3 VH EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID NO:21)

CDR1 VL SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO:46)

CDR2 VL $DX_{135}NKRPS$ (SEQ ID NO:114)

X_{135} представляет собой N или D

CDR3 VL GTWDSSLSAWV (SEQ ID NO:81).

Группа 6

CDR1 VH SYAIS (SEQ ID NO:3)

CDR2 VH GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)

CDR3 VH SPLRGSGWYWHYYYGMDV (SEQ ID NO:22)

CDR1 VL $GGNX_{136}IX_{137}X_{138}KX_{139}VH$ (SEQ ID NO:115)

X_{136} представляет собой N или K;

X_{137} представляет собой R или G;

X_{138} представляет собой A, S, R или T; и

X_{139} представляет собой H или S.

CDR2 VL $X_{140}DX_{141}X_{142}RPS$ (SEQ ID NO:116)

X_{140} представляет собой Q или R;

X_{141} представляет собой S или R; и

X_{142} представляет собой N или K.

CDR3 VL $QX_{143}WX_{144}SX_{145}TX_{146}V$ (SEQ ID NO:117)

X_{143} представляет собой A или V;

X_{144} представляет собой D или G;

X_{145} представляет собой S или N; и

X_{146} представляет собой V, A или E.

Таблица 4. Последовательности тяжелой цепи, вариабельной области тяжелой цепи, легкой цепи и вариабельной области легкой цепи.

№	Груп	Тяжелая цепь	VH	Легкая цепь	VL

клона	па				
1	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNYIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDGDRPSGIPARFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSISDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:209)	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNYIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDGDRPSGIPARFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSISDHVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:264)
2	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS	SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSIDHLIFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI	SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQV

3	1	TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	KATLVCLISDF YPGAVTVAWK ADSSPVKAGV ETTTPSKQSNN KYAASSYLSLT PEQWKSHRSY SCQVTHEGSTV EKTVAPTECS (SEQ ID NO:210)	WDSSIDH LIFGGGTK VTVL (SEQ ID NO:265)
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA ERFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:120)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AERFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:166)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:211)	DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:266)
4	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG

	EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME	VSGYTLTE	WYQQKPGQAP	GNNIGSKS	
	LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF	LSMQWVR	VLVVYDDSDR	VHWYQQ	
	FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS	QAPGKGLE	PSGIPERFSGSN	KPGQAPV	
	VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	WMGGFDP	SGNTATLTINR	LVVYDDS	
	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	DDGETMY	VEAGDEADYY	DRPSGIPE	
	HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	AEKFQGRL	CQVWDSSNDL	RFSGSNSG	
	SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	TVTEDTST	LIFGGGTKLTV	NTATLTIN	
	DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	DTVYMEL	LGQPKAAPSVT	RVEAGDE	
	LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	RSLTSEDT	LFPPSSEELQA	ADYYCQV	
	TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	ALYFCATS	NKATLVCLISD	WDSSNDL	
	WYVDGVEVHNAKTKPREEQY	PGYDFFDY	FYPGAVTVAW	LIFGGGTK	
	NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	WGQGTLV	KADSSPVKAG	LTVL (SEQ	
	KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	TVSS (SEQ	VETTTPSKQSN	ID NO:266)	
	AKGQPREPQVYTLPPSREEMT	ID NO:165)	NKYAASSYLSL		
	KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE		TPEQWKSHRS		
	WESNGQPENNYKTTPPVLDSD		YSCQVTHEGST		
	GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VEKTVAPTECS		
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL		(SEQ ID		
	SPG (SEQ ID NO:119)		NO:211)		
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS	EVQLVQSG	SYVLTQPPSVS	SYVLTQPP	
	CKVSGYTLTELSMQWVRQAP	AEVKKPG	VAPGQTASITC	SVSVAPG	
	GKGLEWMGGFDPDDGETMYA	ASVKVSCK	VGTNFGSKNV	QTASITCV	
	EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME	VSGYTLTE	HWYQQRPGQA	GTNFGSK	
	LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF	LSMQWVR	PVLVVYDDSD	NVHWYQ	
	FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS	QAPGKGLE	RPSGIPERFSGS	QRPGQAP	
	VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	WMGGFDP	NSGNTATLTIS	VLVVYDD	
	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	DDGETMY	RVEAGDEADY	SDRPSGIP	
5 1	HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	AEKFQGRL	YCQVWDSSSD	ERFSGSNS	
	SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	TVTEDTST	HLIFGGGTKLT	GNTATLTI	
	DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	DTVYMEL	VLGQPKAAPS	SRVEAGD	
	LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	RSLTSEDT	VTLFPPSSEELQ	EADYYCQ	
	TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	ALYFCATS	ANKATLVCLIS	VWDSSSD	
	WYVDGVEVHNAKTKPREEQY	PGYDFFDY	DFYPGAVTVA	HLIFGGGT	
	NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	WGQGTLV	WKADSSPVKA	KLTVL	
	KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	TVSS (SEQ	GVETTTPSKQS	(SEQ ID	

		AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	ID NO:165)	NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:212)	NO:267)
6	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIYEVS NRPSGVSNRFS GSNSGNTATLT INRVEAGDEAD YYCQVWDSSN DLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
7	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP	SYVLTQPPSVS VAPGQTASITC VGTNFGSKNV HWYQQRPGQA PVLVVYDDSD RPSGIPERFSGS NSGNTATLTIN	SYVLTQPP SVSVAPG QTASITCV GTNFGSK NVHWYQ QRPGQAP VLVVYDD

8	1	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:214)	SDRPSGIP ERFSGSNS GNTATLTI NRVEAGD EADYYCQ VWDSSND LLIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:269)
		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	QVQLVQS GAEVKKP GSSVKVSC KVSGYTLT ELSMQWV RQAPGKG LEWMGGF DPDDGET MYAEKFQ GRLTVTED TSTDTVY MELRSLTS EDTALYFC ATSPGYDF FDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO:167)	VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGRTATLTISR VEAGDEADYH CQVWDSSSDH LVFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC	SYELTQPP SVSVAPG QTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG RTATLTIS RVEAGDE ADYHCQV WDSSSDH LVFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:270)

		FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:121)		S (SEQ ID NO:215)	
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARIPC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDRDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:216)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARIPCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDR DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:271)
9	1				
		FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)		(SEQ ID NO:216)	
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVS VAPGQTARIPC GGNNIGSEGVH WYQQKPGQAP SVLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT	SYELTQPP SVSVAPG QTARIPCG GNNIGSE GVHWYQ QKPGQAP VLVVYDD SDRPSGIP ERFSGSNS GNTATLTI SRVEAGD
10	1				

11	1	LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:217)	EADYYCQ VWDSSND LLIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:272)
		EVRLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:122)	EVRLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:168)	QSALTQP RSVSGSPG QSVTISCT GTSSDVG GYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYDVSKRP SGVPDRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:273)
12	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP	EVQLVQSG AEVKKPG	SYVLTQPPSVS VAPGQTARVS	SYVLTQPP SVSVAPG

		GKGLEWMGGFDPDGGETMYA	ASVKVSCK	CGGNNIGSKSV	QTARVSC		
		EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME	VSGYTLTE	NWYRQKPGQA	GGNNIGS		
		LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF	LSMQWVR	PVLVIYDDSDR	KSVNWYR		
		FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS	QAPGKGLE	PSGIPERFSGSN	QKPGQAP		
		VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	WMGGFDP	SGNTATLTINR	VLVIYDD		
		KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	DGGETMY	VEAGDEADYY	SDRPSGIP		
		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	AEKFQGRL	CQVWDSSNDL	ERFSGSNS		
		SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	TVTEDTST	LIFGGGTKLTV	GNTATLTI		
		DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	DTVYMEL	LGQPKAAPSVT	NRVEAGD		
		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	RSLTSEDT	LFPPSSEELQA	EADYYCQ		
		TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	ALYFCATS	NKATLVCLISD	VWDSSND		
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQY	PGYDFFDY	FYPGAVTVAW	LLIFGGGT		
		NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	WGQGTLV	KADSSPVKAG	KLTVL		
		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	TVSS (SEQ	VETTTPSKQSN	(SEQ ID		
		AKGQPREPQVYTLPPSREEMT	ID NO:169)	NKYAASSYLSL	NO:274)		
		KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE		TPEQWKSHRS			
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSD		YSCQVTHEGST			
		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VEKTVAPTECS			
		FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL		(SEQ ID			
		SPG (SEQ ID NO:123)		NO:219)			
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKV	QVQLVQS	SYVLTQPPSVS	SYVLTQPP		
		SCKVSGYTLTELSMQWVRQAP	GAEVKKP	VAPGKTARITC	SVSVAPG		
		GKGLEWMGGFDPDDGETMYA	GASVKVSC	GGNNIGSKSVF	KTARITCG		
		EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME	KVSGYTLT	WYQQKPGQAP	GNNIGSKS		
		LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF	ELSMQWV	VLVVYDDSDR	VFWYQQ		
		FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS	RQAPGKG	PSGIPERFSGSN	KPGQAPV		
		VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	LEWMGGF	SGNTATLTISG	LVVYDDS		
13	1	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	DPDDGET	TQAMDEADYY	DRPSGIPE		
		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	MYAEKFQ	CQVWDSSSDH	RFSGSNSG		
		SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	GRLTVTED	LVFGGGTKLT	NTATLTIS		
		DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	TSTDTVY	VLGQPKAAPS	GTQAMDE		
		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	MELRSLTS	VTLFPPSSEELQ	ADYYCQV		
		TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	EDTALYFC	ANKATLVCLIS	WDSSSDH		
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQY	ATSPGYDF	DFYPGAVTVA	LVFGGGT		
		NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	FDYWGQG	WKADSSPVKA	KLTVL		

14	1	KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:124)	TLVTVSS (SEQ ID NO:170)	GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:220)	(SEQ ID NO:275)
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLAVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:125)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL AVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:171)	GVETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:221)	(SEQ ID NO:276)
15	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGDNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:221)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV

		VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	WMGGFDP	SGNTATLTINR	LVVYDDS
		KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	DDGETMY	VEAGDEADYY	DRPSGIPE
		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	AEKFQGRL	CQVWDSSNDL	RFSGSNSG
		SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	TVTEDTST	LIFGGGTKLTV	NTATLTIN
		DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	DTVYMEL	LGQPKAAPSVT	RVEAGDE
		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	RSLTSEDT	LFPPSSEELQA	ADYYCQV
		TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	ALYFCATS	NKATLVCLISD	WDSSNDL
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQY	PGYDFFDY	FYPGAVTVAW	LIFGGGTK
		NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	WGQGTLV	KADSSPVKAG	LTVL (SEQ
		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	TVSS (SEQ	VETTTPSKQSN	ID NO:277)
		AKGQPREPQVYTLPPSREEMT	ID NO:165)	NKYAASSYLSL	
		KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE		TPEQWKSHRS	
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSD		YSCQVTHEGST	
		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VEKTVAPTECS	
		FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL		(SEQ ID	
		SPG (SEQ ID NO:119)		NO:222)	
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS		SYVLTQPPSVS	
		CKVSGYTLTELSMQWVRQAP	EVQLVQSG	VAPGKTARITC	SYVLTQPP
		GKGLEWMGGFDPDDGETMYA	AEVKKPG	GGNNTGSKSV	SVSVAPG
		EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME	ASVKVSCK	HWYQQKPGQA	KTARITCG
		LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF	VSGYTLTE	PVLVVYDDSD	GNNTGSK
		FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS	LSMQWVR	RPSGIPERFSGS	SVHWYQ
		VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV	QAPGKGLE	NSGNTATLTIN	QKPGQAP
		KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	WMGGFDP	RVEAGDEADY	VLVVYDD
		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	DDGETMY	YCQVWDSSND	SDRPSGIP
16	1	SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	AEKFQGRL	LLIFGGGTKLT	ERFSGSNS
		DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	TVTEDTST	VLGQPKAAPS	GNTATLTI
		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR	DTVYMEL	VTLFPPSSEELQ	NRVEAGD
		TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	RSLTSEDT	ANKATLVCLIS	EADYYCQ
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQY	ALYFCATS	DFYPGAVTVA	VWDSSND
		NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	PGYDFFDY	WKADSSPVKA	LLIFGGGT
		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	WGQGTLV	GVETTTPSKQS	KLTVL
		AKGQPREPQVYTLPPSREEMT	TVSS (SEQ	NNKYAASSYL	(SEQ ID
		KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	ID NO:165)	SLTPEQWKSHR	NO:278)
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSD		SYSCQVTHEGS	

		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)		TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:223)	
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISR AQAGDEADYY CQVWDSSSDH LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
17	1				
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PLGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPLGIPE RFSGSNSG NTATLTIN
18	1				

19	1	DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	DTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)	LGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:225)	RVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:280)
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTPTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:126)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTPTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:172)	SYVLTQPLSVSVALGQTARITCGGSNIGDIRVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLIFGGGTKLTVLTQPLSVSVALGQTARITCGGSNIGDIRVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:226)	SYVLTQPLSVSVALGQTARITCGGSNIGDIRVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:281)

20	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVLVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:227)	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:282)
21	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS	SYVLTQPPSVSVAPGQTARVSCGGNNIGSKSVNWYRQKPGQAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SYVLTQPPSVSVAPGQTARVSCGGNNIGSKSVNWYRQKPGQAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSND

22	1	WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:127)	PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:173)	FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:228)	LLIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:283)
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:229)	SDRPSGIP ERFSGSNS GNTATLTI NRVEAGD EADYYCQ VWDSSND LLIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:284)
23	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGIKSVH WYQQKPGQAP	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GNNIGIKS

		LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS ID NO:165)	VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:230)	VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:285)
24	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKLQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKLQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS ID NO:174)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:286)

25	1	KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:128)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)	TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:231) SYELTQPPSVA VAPGQTARITC GGNNIGRKAV HWYQQKPGQA PVLVVYDDSD RPSGIPERFSGS NSGNTATLTIN RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:232)	SYELTQPPSVAVAPGQTARITCGGNNIGRKAVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:287)
26	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYDRPSGIPE

		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	AEKFQGRL DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	CQVWDSSIDHL IFGGGTKVTVL GQPKAAPSVTL FPPSSEELQAN KATLVCLISDF YPGAVTVAWK ADSSPVKAGV ETTTPSKQSNN KYAASSYLSLT PEQWKSHRSY SCQVTHEGSTV EKTVAPTECS (SEQ ID NO:233)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSIDH LIFGGGTK VTVL (SEQ ID NO:288)
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	GGNNIGIKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDRDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GNNIGIKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDR DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:289)
27	1				

		SPG (SEQ ID NO:119)		NO:234)	
28	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDADSDQLIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:235)	SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDADSDQLIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:290)
		SPG (SEQ ID NO:119)			
29	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDLLIFGGGAKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDLLIFGGGAKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:236)	ADYYCQV WDSSSDL LIFGGGA KLTVL (SEQ ID NO:291)
30	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMQWVRQAP GKGLEWMGGFDPDDGETMYA EKFQGRLTVTEDTSTDTVYME LRSLTSEDTALYFCATSPGYDF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMQWVR QAPGKGLE WMGGFDP DDGETMY AEKFQGRL TVTEDTST DTVYMEL RSLTSEDT ALYFCATS PGYDFFDY WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVS VAPGKTATITC GGNNIGTKSVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDR PSGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:237)	SYVLTQPP SVSVAPG KTATITCG GNNIGTK SVHWYQ QKPGQAP VLVVYDD SDRPSGIP ERFSGSNS GNTATLTI NRVEAGD EADYYCQ VWDSSND LLIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:292)

31	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG KGLAWVGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:129)	QVQLVQS GAEVKKP GATVKISC KVSGYSFT DYFIHWV LAWVGLV DPEDGETI YAEKFQG RVTITADT STDTAYM ELSSLRSE DTAVYYC ATPGGILT DPDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:175)	QSALTQPASVS GSPGQSVTISC TGTSSDVGGY NYVSWYQHHP GKAPKLMIYD VNKRPSGVPD RFSGSKSGNTA SLTISGLQAED EADYYCSSYIP SSTRWVFGGG TKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATL VCLISDFYPGA VTVAWKADSS PVKAGVETTTP SKQSNNKYAA SSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:238)	QSALTQP ASVSGSP GQSVTISC TGTSSDV GGYNYVS WYQHHP GKAPKLM IYDVNKR PSGVPDRF SGSKSGN TASLTISG LQAEDEA DYYCSSYI PSSTRWV FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:293)
32	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG KGLAWVGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF	QVQLVQS GAEVKKP GATVKISC GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIYEVS NRPSGVSNRFS GSKSGNTASLT ISGLQAEDEAD YYCSSYTSSST PYVFGTGTKVT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS	QSALTQPASVS QSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIYEVS NRPSGVSNRFS GSKSGNTASLT ISGLQAEDEAD YYCSSYTSSST PYVFGTGTKVT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSKSGNT ASLTISGL QAEDEAD YYCSSYT

33	2	NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:129)	ATPGGILT DPDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:175)	DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:239)	SSSTPYVF GTGTKVT VL (SEQ ID NO:294)
		QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG KGLAWVGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:129)	QVQLVQS GAEVKKP GATVKISC KVSGYSFT DYFIHWV QQAPGKG LAWVGLV DPEDGETI YAEKFQG RVTITADT STDTAYM ELSSLRSE DTAVYYC ATPGGILT DPDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:175)	AGTGSDVGGY NHVSWYQHHP GKAPKLMIYD VNKRPSGVPD RFSGSKSGNTA SLTISGLQAED EADYYCSSYIP SSTRWVFGGG TKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATL VCLISDFYPGA VTVAWKADSS PVKAGVETTTP SKQSNNKYAA SSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:240)	QSALTQP RSVSGSPG QSVTISCA GTGSDVG GYNHVS WYQHHP GKAPKLM IYDVNKR PSGVPDRF SGSKSGN TASLTISG LQAEDEA DYYCSSYI PSSTRWV FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:295)
34	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG KGLAWVGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS	QVQLVQS GAEVKKP GATVKISC KVSGYSFT	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV

		LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD	DYFIHWV	KAPKLMIYEVS	GGYNYVS		
		AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP	QQAPGKG	NRPSGVSNRFS	WYQQHP		
		SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL	LAWVGLV	GSKSGNTASLT	GKAPKLM		
		VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG	DPEDGETI	ISGLQAEDEAD	IYEVSNRP		
		VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV	YAEKFQG	YYCSSYTSSST	SGVSNRFS		
		PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK	RVTITADT	YVFGTGTKVT	GSKSGNT		
		VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA	STDTAYM	VLGQPKAAPS	ASLTISGL		
		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS	ELSSLRSE	VTLFPPSSEELQ	QAEDEAD		
		RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF	DTAVYYC	ANKATLVCLIS	YYCSSYT		
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ	ATPGGILT	DFYPGAVTVA	SSSTYVFG		
		YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN	DPDAFDIW	WKADSSPVKA	TGTKVTV		
		GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS	GQGTMVT	GVETTTPSKQS	L (SEQ ID		
		KAKGQPREPQVYTLPPSREEM	VSS (SEQ	NNKYAASSYL	NO:296)		
		TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	ID NO:175)	SLTPEQWKSHR			
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSD		SYSCQVTHEGS			
		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		TVEKTVAPTEC			
		FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL		S (SEQ ID			
		SPG (SEQ ID NO:129)		NO:241)			
		QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS	QVQLVQS	QSALTQPASVS	QSALTQP		
		CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG	GAEVKKP	GSPGQSITISCT	ASVSGSP		
		KGLAWVGLVDPEDGETIYAER	GATVKISC	GTSSDVGGYN	GQSITISC		
		FQGRVTITADTSTDTAYMELSS	KVSGYSFT	YVSWYQQHPG	TGTSSDV		
		LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD	DYFIHWV	KAPKLMIYEVS	GGYNYVS		
		AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP	QQAPGKG	NRPSGVSNRFS	WYQQHP		
		SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL	LAWVGLV	GSKSGNTASLT	GKAPKLM		
		VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG	DPEDGETI	ISGLQAEDEAD	IYEVSNRP		
35	2	VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV	YAERFQGR	YYCSSYTSSST	SGVSNRFS		
		PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK	VTITADTS	PYVFGTGTKVT	GSKSGNT		
		VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA	TDTAYME	VLGQPKAAPS	ASLTISGL		
		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS	LSSLRSED	VTLFPPSSEELQ	QAEDEAD		
		RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF	TAVYYCA	ANKATLVCLIS	YYCSSYT		
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ	TPGGILTD	DFYPGAVTVA	SSSTPYVF		
		YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN	PDAFDIWG	WKADSSPVKA	GTGTKVT		
		GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS	QGTMVTV	GVETTTPSKQS	VL (SEQ		
		KAKGQPREPQVYTLPPSREEM	SS (SEQ ID	NNKYAASSYL	ID NO:294)		

		TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:130)	NO:176)	SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:239)	
		QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG KGLAWVGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:129)	QVQLVQS GAEVKKP GATVKISC KVSGYSFT DYFIHWV QQAPGKG LAWVGLV DPEDGETI YAEKFQG RVTITADT STDTAYM ELSSLRSE DTAVYYC ATPGGILT DPDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:175)	AGTGSDVGGY NYVSWYQHHP GKAPKLMIYD VNKRPSGVPD RFSGSKSGNTA SLTISGLQAED EADYYCSSYTS SSTFYVFGTGT KVTVLGQPKA APSVTLFPPSSE ELQANKATLV CLISDFYPGAV TVAWKADSSP VKAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO:242)	QSALTQP RSVSGSPG QSVTISCA GTGSDVG GYNYVS WYQHHP GKAPKLM IYDVNKR PSGVPDRF SGSKSGN TASLTISG LQAEDEA DYYCSSY TSSSTFYV FGTGTKV TVL (SEQ ID NO:297)
		QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAPG KGLAWVGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATPGGILTDPD AFDIWGQGTMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG	QVQLVQS GAEVKKP GATVKISC KVSGYSFT DYFIHWV QQAPGKG LAWVGLV DPEDGETI YAEKFQG RVTITADT STDTAYM ELSSLRSE DTAVYYC ATPGGILT DPDAFDIW GQGTMVT VSSASTKG PSVFPLAP SSKSTSGG TAALGCLV KDYFPEPV TVSWNSGA LTSGVHTF PAVLQSSG LYSLSSVV TVPSSSLG TQTYICNV NHKPSNTK VDKRVEPK SCDKTHTC PPCPAPEL LGGPSVFL FPPKPKDT LMISRTPE VTCVVVDV SHEDPEVK FNWYVDGV EVHNAKTK PREEQYNS TYRVVSVL TVLHQDWL NGKEYKCK VSNKALPA PIEKTISK AKGQPREP QVYTLPPS REEMTKNQ VSLTCLVK GFYPSDIA VEWESNGQ PENNYKTT PPVLDSDG SFFLYSKL TVDKSRWQ QGNVFSCS VMHEALHN HYTQKSLS LSPG	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIYDVS NRPSGVSNRFS GSKSGNTASLT ISGLQAEDEAD	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYDVSNRP

		VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:129)	YAEKFQG RVTITADT STDTAYM ELSSLRSE DTAVYYC ATPGGILT DPDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:175)	YYCSSYTSSST FYVFGTGTKVT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:243)	SGVSNRFS GSKSGNT ASLTISGL QAEDEAD YYCSSYT SSSTFYVF GTGTKVT VL (SEQ ID NO:298)
38	3	EVQPVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGLVDPEDGETIYAEK FRGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATEESYGPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV	EVQPVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGLVDPE DGETIYAE KFRGRVTI TADTSTDT AYMELSSL RSEDTAVY YCATEESY GPWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:177)	DIQLTQSPSSLS ASVGDRVTITC QASQDISNYLN WYQQKPGKAP KLLIYDASNLE TGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSL QPEDFATYYC QQLNSYPLTFG GGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVV CLLNNFYPREA KVQWKVDNA LQSGNSQESVT EQDSKDSTYSL SSTLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ	DIQLTQSP SSLSASVG DRVTITCQ ASQDISNY LNWYQQ KPGKAPK LLIYDASN LETGVPSR FSGSGSGT EFTLTISSL QPEDFAT YYCQQLN SYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO:299)

		MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:131)		ID NO:244)	
39	3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGLVDPEDGETIYAEK FQGRVTITADTSTDTAYMELSS LRSEDTAVYYCATEESYGPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:132)	EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGLVDPE DGETIYAE KFQGRVTI TADTSTDT AYMELSSL RSEDTAVY YCATEESY GPWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:178)	DIQLTQSPSSLS ASVGDRVTITC QASQDISNYLD WYQQKPGKAP KLLIYDASNLE TGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSL QPEDFATYYC QQLNSYPLTFG GGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVV CLLNNFYPREA KVQWKVDNA LQSGNSQESVT EQDSKDSTYSL SSTLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:245)	DIQLTQSP SSLSASVG DRVTITCQ ASQDISNY LDWYQQ KPGKAPK LLIYDASN LETGVPSR FSGSGSGT EFTLTISSL QPEDFAT YYCQQLN SYPLTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO:300)
40	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTESSMHWVRQAP GKGLEWMGLVDPEDGETIYA QKFQGRVTMTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREEWS GDGDDAFDIWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE SSMHWVR QAPGKGLE WMGLVDP EDGETIYA QKFQGRV TMTEDTST WVFGGGTKLT	QSVLTQPPSVS AAPGQKVTISC SGSSSNIGSYSV SWYQQLPGTA PKLLIYDNNKR PSGIPDRFSGSN SGTSATLGITG LQTGDEADYY CGTWDSSLSA	QSVLTQPP SVSAAPG QKVTISCS GSSSNIGS YSVSWYQ QLPGTAP KLLIYDN NKRPSGIP DRFSGSNS GTSATLGI

41	4	KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:133)	DTAYMEL SSLRSEDT AVYYCAR EEWSGDG DDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:179)	VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:246)	TGLQTGD EADYYCG TWDSSLS AWVFGG GTKLTVL (SEQ ID NO:301)
		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMHWVRQAP GKGLEWMGLVDPEDGETIYA QKFQGRVTMTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREEWS GDGDDAFDIWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:134)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMHWVR QAPGKGLE WMGLVDP EDGETIYA QKFQGRV TMTEDTST DTAYMEL SSLRSEDT AVYYCAR EEWSGDG DDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:180)	SGSSSNIGSYSV SWYQQLPGTA PKLLIYDNNKR PSGIPDRFSGSN SGTSATLGITG LQTGDEADYY CGTWDSSLSA WVFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:246)	QSVLTQPP SVSAAPG QKVTISCS GSSSNIGS YSVSWYQ QLPGTAP KLLIYDN NKRPSGIP DRFSGSNS GTSATLGI TGLQTGD EADYYCG TWDSSLS AWVFGG GTKLTVL (SEQ ID NO:301)

42	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMHWVRQAP GKGLEWMGLVDPEDGETIYA QKFQGRVTMTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREEWS GDGDDAFDIWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:134)	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMHWVR QAPGKGLE WMGLVDP EDGETIYA QKFQGRV TMTEDTST DTAYMEL SSLRSEDT AVYYCAR EEWSGDG DDAFDIW GQGTMVT VSS (SEQ ID NO:180)	QSVLTQPPSVS AAPGQKVTISC SGSSSNIGSYSV SWYQQLPGTA PKLLIYDDNKR PSGIPDRFSGSN SGTSATLSITGL QTGDEADYYC GTWDSSLSAW VFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:247)	QSVLTQPP SVSAAPG QKVTISCS GSSSNIGS YSVSWYQ QLPGTAP KLLIYDD NKRPSGIP DRFSGSNS GTSATLSI TGLQTGD EADYYCG TWDSSLS AWVFGG GTKLTVL (SEQ ID NO:302)
43	6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK ASGGTFSS YAISWVRQ APGQGLE WMGGIIPIF GTANYAQ KFQGRVTI TADESTST AYMELSSL RSEDTAVY	SYELTQPPSVS VAPGKTARVT CGGNNIRAKH VHWYQQKPGQ SPVLVIYQDSK RPSGIPERFSGS NSGNTATLTIS GTQAMDEADY YCQAWDSSTV VFGGGTKLTV LGQPKAAPSVT LFPPSSEELQA	SYELTQPP SVSVAPG KTARVTC GGNNIRA KHVHWY QQKPGQS PVLVIYQ DSKRPSGI PERFSGSN SGNTATL TISGTQA MDEADY

		KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:135)	YCASSPLR GSGWYWH YYYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:181)	NKATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQSN NKYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:248)	YCQAWDS STVVFGG GTKLTVL (SEQ ID NO:303)
44	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGGIIPIFG TANYAQK FQGRVTIT ADESTSTA YMELSSLR SEDTAVYY CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	SYVLTQPPSVS AAPGKTARISC GGNNIRSKSVH WYQQKAGQAP VLVIYQDSKRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISGT QAMDEADYYC QAWDSNTVVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTLF PPSSEELQANK ATLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTPSKQSNNKY AASSYLSLTPE QWKSHRSYSC QVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:249)	SYVLTQPP SVSAAPG KTARISCG GNNIRSKS VHWYQQ KAGQAPV LVIYQDS KRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS GTQAMDE ADYYCQA WDSNTVV FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:304)

45	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGGIIPIFG TANYAQK FQGRVTIT ADESTSTA YMELSSLR SEDTAVYY CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	SYVLTQPLSVS VAPGQTARITC GGNNIGRKSV HWYQQKPGQA PVLVIYRDSNR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISR AQAGDEADYY CQVWDSSTVV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVTL FPPSSEELQAN KATLVCLISDF YPGAVTVAWK ADSSPVKAGV ETTTPSKQSNN KYAASSYLSLT PEQWKSHRSY SCQVTHEGSTV EKTVAPTECS (SEQ ID NO:250)	SYVLTQPLSVS VAPGQTARITC GGNNIGRKSV HWYQQKPGQA PVLVIYRDSNR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISR AQAGDEADYY CQVWDSSTVV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVTL FPPSSEELQAN KATLVCLISDF YPGAVTVAWK ADSSPVKAGV ETTTPSKQSNN KYAASSYLSLT PEQWKSHRSY SCQVTHEGSTV EKTVAPTECS (SEQ ID NO:305)
46	6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	QVQLVQS GAEVKKP GSSVKVSC KASGGTFS SYAISWVR QAPGQGLE WMGGIIPIF GTANYAQ KFQGRVTI TADESTST AYMELSSL RSEDTAVY	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIRSKSVH WYQQKPGQAP VLVVYQDSKR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQVWDSSTAV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVTL FPPSSEELQAN KATLVCLISDF YPGAVTVAWK ADSSPVKAGV ETTTPSKQSNN KYAASSYLSLT PEQWKSHRSY SCQVTHEGSTV EKTVAPTECS (SEQ ID NO:250)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIRSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYQDS KRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS GTQAMDE ADYYCQV

		KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:137)	YCASSPLR GSGWYWH YYYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:183)	KATLVCLISDF YPGAVTVAWK ADSSPVKAGV ETTTPSKQSNN KYAASSYLSLT PEQWKSHRSY SCQVTHEGSTV EKTVAPTECS (SEQ ID NO:251)	WDSSTAV FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:306)
47	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGGIIPIFG TANYAQK FQGRVTIT ADESTSTA YMELSSLR SEDTAVYY CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	GGNKIGTKSVH WYQQKPGQAP VLVIYRDSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRA QAGDEADYYC QVWDSSTVVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTLF PPSSEELQANK ATLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTPSKQSNNKY AASSYLSLTPE QWKSHRSYSC QVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:252)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GNKIGTK SVHWYQ QKPGQAP VLVIYRDS NRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSTVV FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:307)

48	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGGIIPIFG TANYAQK FQGRVTIT ADESTSTA YMELSSLR SEDTAVYY CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV TVSS (SEQ ID NO:182)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVIYQDRKRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISGT QAMDEADYYC QAWDSSTAVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTLF PPSSEELQANK ATLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTPSKQSNNKY AASSYLSLTPE QWKSHRSYSC QVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:253)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVIYQDR KRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS GTQAMDE ADYYCQA WDSSTAV FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:308)
49	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGGTFSSY AISWVRQA PGQGLEW MGGIIPIFG TANYAQK FQGRVTIT ADESTSTA YMELSSLR SEDTAVYY CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV TVSS (SEQ ID NO:182)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIRAKHV HWYQQKPGQS PVLVIYQDSKR PSGIPERFSGSN SGSTATLTISRV EAGDEADYYC QVWDSSTVVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTLF PPSSEELQANK	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIRAK HVHWYQ QKPGQSP VLVIYQD SKRPSGIP ERFSGSNS GSTATLTI SRVEAGD EADYYCQ

		KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	ATLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTPSKQSNNKY AASSYLSLTPE QWKSHRSYSC QVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:254)	VWDSSTV VFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:309)
50	6	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCASSPLRGSG WYWHYYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:138)	QMQLVQS GAEVKKP GSSVKVSC KASGGTFS SYAISWVR QAPGQGLE WMGGIIPIF GTANYAQ KFQGRVTI TADESTST AYMELSSL RSEDTAVY YCASSPLR GSGWYWH YYYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:184)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGTKSVH WYQQKPGQSP VLVIYQDRKRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISGT QAMDEADYYC QVWDSSTEVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTLF PPSSEELQANK ATLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTPSKQSNNKY AASSYLSLTPE QWKSHRSYSC QVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:255)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGTK SVHWYQ QKPGQSP VLVIYQD RKRPSGIP ERFSGSNS GNTATLTI SGTQAMD EADYYCQ VWDSSTE VFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:310)

51	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCASSPLRGSGW YWHYYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	EVQLVQSG AEVKKPGS PGQGLEW MGGIIPIFG TANYAQK FQGRVTIT ADESTSTA YMELSSLR SEDTAVYY CASSPLRG SGWYWHY YYGMDV WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNKIGTKSVH WYQQKPGQAP VLVIYQDSKRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISGT QAMDEADYYC QAWGSSTVVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTLF PPSSEELQANK ATLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTPSKQSNNKY AASSYLSLTPE QWKSHRSYSC QVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:256)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GNKIGTK SVHWYQ QKPGQAP VLVIYQD SKRPSGIP ERFSGSNS GNTATLTI SGTQAMD EADYYCQ AWGSSTV VFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:311)
52	12	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMHWVRQAP GKGLEWMGLVDPEDGETIYAE KFQGRVTITADTSTDTAYMEL SSPRSEDTAVYYCATTIGDDYF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE	EVQLVQSG AEVKKPG ASVKVSCK VSGYTLTE LSMHWVR QAPGKGLE WMGLVDP EDGETIYA EKFQGRVT ITADTSTD TAYMELSS	DIQLTQSPSSLS ASVGDRVTITC QASQDISNYLN WYQQKPGKAP KLLIYDASNLE TGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQ QYDNLPLTFGG GTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDE	DIQLTQSP SSLSASVG DRVTITCQ ASQDISNY LNWYQQ KPGKAPK LLIYDASN LETGVPSR FSGSGSGT DFTFTISS LQPEDIAT

		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:139)	PRSEDTAV YYCATTIG GQGTLVT VSS (SEQ ID NO:185)	QLKSGTASVV CLLNNFYPREA KVQWKVDNA LQSGNSQESVT EQDSKDSTYSL SSTLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:257)	YYCQQYD NLPLTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:312)
53	13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMHWVRQAP GKGLEWMGGFDPEDGETIYA QKFQGRVTMTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCATDIQGL AEFDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:140)	QVQLVQS GAEVKKP GASVKVSC KVSGYTLT ELSMHWV RQAPGKG LEWMGGF DPEDGETI YAQKFQG RVTMTED TSTDTAY MELSSLRS EDTAVYY CATDIQGL AEFDYWG QGTLVTVS S (SEQ ID NO:186)	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISC TGTNTDVGAYI DVSWYQQHPG KAPKLIIYDVS KWPSGVPDRFS GSKSGNTASLT ISGLQAEDEAD YYCCSYAGNH SFSFGGGTKVT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGS TVEKTVAPTEC S (SEQ ID NO:258)	QSALTQP RSVSGSPG QSVTISCT GTNTDVG AYIDVSW YQQHPGK APKLIIYD VSKWPSG VPDRFSGS KSGNTAS LTISGLQA EDEADYY CCSYAGN HSFSFGG GTKVTVL (SEQ ID NO:313)

54	14	QVTLKESGPGILKPSQTLSLTC SFSGFSLSTSGMGVGWIRQPSG KGLEWLAHIWWDDDKYYNPY LKNQVTISKDTSRNQVFLKITS VDTADTATYYCARSAYGSTY GYWGQGTTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:141)	QVTLKESG PGILKPSQT LSLTCSFS GFSLSTSG MGVGWIR QPSGKGLE WLAHIWW DDDKYYN PYLKNQVT ISKDTSRN QVFLKITS VDTADTA TYYCARSA YGSTYGY WGQGTTL TVSS (SEQ ID NO:187)	DIVLTQSPASL AVSLGQRATIS CKASQSVDYD GDSFMNWYQQ KPGQPPKLLIY TASILESGIPAR FSGSGSGTDFT LNIHPVEEEDA ATYYCQQSNE DPWTFGGGTK LEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQDS KDSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:259)	DIVLTQSP ASLAVSL GQRATISC KASQSVD YDGDSFM NWYQQK PGQPPKLL IYTASILES GIPARFSG SGSGTDFT LNIHPVEE EDAATYY CQQSNED PWTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO:314)

Таблица 5. Последовательности тяжелой цепи, вариабельной области тяжелой цепи, легкой цепи и вариабельной области легкой цепи трех исходных клонов и их вариантов.

№ клона	**Последовательность тяжелой цепи**	**VH**	**Последовательность легкой цепи**	**VL**
6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:119)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	ID	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
55	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	ID	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
56	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		QSALTQPASVS	QSALTQP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	GSPGQSITISCTG	ASVSGSP
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	TSSDVGGYNYV	GQSITISC
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	ELSMQWVRQ	SWYQQHPGKAP	TGTSSDV
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	APGKGLEWM	KLMIYEVSNRPS	GGYNYVS
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	GGFDPDAGET	GVSNRFSGSNS	WYQQHP
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	MYAEKFQGRL	GNTATLTINRVE	GKAPKLM
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	TVTEDTSTDT	AGDEADYYCQV	IYEVSNRP
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	VYMELRSLTS	WDSSNDLLIFGG	SGVSNRFS
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EDTALYFCAT	GTKLTVLGQPK	GSNSGNT
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	SPGYDFFDYW	AAPSVTLFPPSS	ATLTINRV
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	GQGTLVTVSS	EELQANKATLV	EAGDEAD
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	(SEQ ID	CLISDFYPGAVT	YYCQVW
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	NO:188)	VAWKADSSPVK	DSSNDLLI
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE		AGVETTTPSKQS	FGGGTKL
	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE		NNKYAASSYLS	TVL (SEQ
	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA		LTPEQWKSHRS	ID NO:268)
	VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS		YSCQVTHEGST	
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VEKTVAPTECS	
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		(SEQ ID NO:213)	
	G (SEQ ID NO: 143)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		QSALTQPASVS	QSALTQP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	GSPGQSITISCTG	ASVSGSP
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	TSSDVGGYNYV	GQSITISC
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	SCKVSGYTLT	SWYQQHPGKAP	TGTSSDV
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	ELSMQWVRQ	KLMIYEVSNRPS	GGYNYVS
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	APGKGLEWM	GVSNRFSGSNS	WYQQHP
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	GGFDPDSGET	GNTATLTINRVE	GKAPKLM
57	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	MYAEKFQGRL	AGDEADYYCQV	IYEVSNRP
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	TVTEDTSTDT	WDSSNDLLIFGG	SGVSNRFS
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	VYMELRSLTS	GTKLTVLGQPK	GSNSGNT
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EDTALYFCAT	AAPSVTLFPPSS	ATLTINRV
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	SPGYDFFDYW	EELQANKATLV	EAGDEAD
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	GQGTLVTVSS	CLISDFYPGAVT	YYCQVW
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	(SEQ ID	VAWKADSSPVK	DSSNDLLI
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	NO:189)	AGVETTTPSKQS	FGGGTKL

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	TVL (SEQ ID NO:268)
58	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:190)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
59	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:191)	ID	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
60	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:192)	ID	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
61	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		QSALTQPASVS	QSALTQP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	GSPGQSITISCTG	ASVSGSP	
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	TSSDVGGYNYV	GQSITISC	
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR	ELSMQWVRQ	SWYQQHPGKAP	TGTSSDV	
	SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG	APGKGLEWM	KLMIYEVSNRPS	GGYNYVS	
	QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS	GGFDPDAGET	GVSNRFSGSNS	WYQQHP	
	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV	MYAEKFQGRL	GNTATLTINRVE	GKAPKLM	
	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	TVTEDTSTDT	AGDEADYYCQV	IYEVSNRP	
	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	VYMELSSLRS	WDSSNDLLIFGG	SGVSNRFS	
	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK	EDTAVYFCAT	GTKLTVLGQPK	GSNSGNT	
	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	SPGYDFFDYW	AAPSVTLFPPSS	ATLTINRV	
	PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE	GQGTLVTVSS	EELQANKATLV	EAGDEAD	
	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	(SEQ ID	CLISDFYPGAVT	YYCQVW	
	PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	NO:193)	VAWKADSSPVK	DSSNDLLI	
	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK		AGVETTTPSKQS	FGGGTKL	
	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE		NNKYAASSYLS	TVL (SEQ	
	MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV		LTPEQWKSHRS	ID NO:268)	
	EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD		YSCQVTHEGST		
	GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF		VEKTVAPTECS		
	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		(SEQ ID NO:213)		
	G (SEQ ID NO: 148)				
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		QSALTQPASVS	QSALTQP	
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	GSPGQSITISCTG	ASVSGSP	
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	TSSDVGGYNYV	GQSITISC	
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR	SCKVSGYTLT	SWYQQHPGKAP	TGTSSDV	
	SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG	ELSMQWVRQ	KLMIYEVSNRPS	GGYNYVS	
	QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS	APGKGLEWM	GVSNRFSGSNS	WYQQHP	
	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV	GGFDPDSGET	GNTATLTINRVE	GKAPKLM	
62	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	MYAEKFQGRL	AGDEADYYCQV	IYEVSNRP	
	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	TVTEDTSTDT	WDSSNDLLIFGG	SGVSNRFS	
	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK	VYMELSSLRS	GTKLTVLGQPK	GSNSGNT	
	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	EDTAVYFCAT	AAPSVTLFPPSS	ATLTINRV	
	PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE	SPGYDFFDYW	EELQANKATLV	EAGDEAD	
	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	GQGTLVTVSS	CLISDFYPGAVT	YYCQVW	
	PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	(SEQ ID	VAWKADSSPVK	DSSNDLLI	
	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK	NO:194)	AGVETTTPSKQS	FGGGTKL	

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	TVL (SEQ ID NO:268)
63	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:195)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
64	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:196)	ID	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
65	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	ID	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
66	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	APGKTARITCTG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	TSSDVGGYNYV	KTARITCT
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	ELSMQWVRQ	SWYQQKPGQAP	GTSSDVG
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	APGKGLEWM	VLVVYEVSNRP	GYNYVS
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	GGFDPDAGET	SGIPERFSGSNS	WYQQKP
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	MYAEKFQGRL	GNTATLTISRVE	GQAPVLV
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	TVTEDTSTDT	AGDEADYYCQV	VYEVSNR
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	VYMELRSLTS	WDSSNDLLIFGG	PSGIPERF
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EDTALYFCAT	GTKLTVLGQPK	SGSNSGN
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	SPGYDFFDYW	AAPSVTLFPPSS	TATLTISR
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	GQGTLVTVSS	EELQANKATLV	VEAGDEA
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	(SEQ ID	CLISDFYPGAVT	DYYCQV
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	NO:188)	VAWKADSSPVK	WDSSNDL
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE		AGVETTTPSKQS	LIFGGGTK
	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE		NNKYAASSYLS	LTVL (SEQ
	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA		LTPEQWKSHRS	ID NO:315)
	VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS		YSCQVTHEGST	
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VEKTVAPTECS	
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		(SEQ ID NO:260)	
	G (SEQ ID NO: 143)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	APGKTARITCTG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	TSSDVGGYNYV	KTARITCT
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	SCKVSGYTLT	SWYQQKPGQAP	GTSSDVG
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	ELSMQWVRQ	VLVVYEVSNRP	GYNYVS
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	APGKGLEWM	SGIPERFSGSNS	WYQQKP
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	GGFDPDSGET	GNTATLTISRVE	GQAPVLV
67	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	MYAEKFQGRL	AGDEADYYCQV	VYEVSNR
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	TVTEDTSTDT	WDSSNDLLIFGG	PSGIPERF
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	VYMELRSLTS	GTKLTVLGQPK	SGSNSGN
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EDTALYFCAT	AAPSVTLFPPSS	TATLTISR
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	SPGYDFFDYW	EELQANKATLV	VEAGDEA
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	GQGTLVTVSS	CLISDFYPGAVT	DYYCQV
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	(SEQ ID	VAWKADSSPVK	WDSSNDL
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	NO:189)	AGVETTTPSKQS	LIFGGGTK

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	LTVL (SEQ ID NO:315)
68	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:190)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
69	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:191)	ID	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
70	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:192)	ID	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
71	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	APGKTARITCTG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	TSSDVGGYNYV	KTARITCT
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR	ELSMQWVRQ	SWYQQKPGQAP	GTSSDVG
	SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG	APGKGLEWM	VLVVYEVSNRP	GYNYVS
	QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS	GGFDPDAGET	SGIPERFSGSNS	WYQQKP
	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV	MYAEKFQGRL	GNTATLTISRVE	GQAPVLV
	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	TVTEDTSTDT	AGDEADYYCQV	VYEVSNR
	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	VYMELSSLRS	WDSSNDLLIFGG	PSGIPERF
	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK	EDTAVYFCAT	GTKLTVLGQPK	SGSNSGN
	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	SPGYDFFDYW	AAPSVTLFPPSS	TATLTISR
	PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE	GQGTLVTVSS	EELQANKATLV	VEAGDEA
	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	(SEQ ID	CLISDFYPGAVT	DYYCQV
	PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	NO:193)	VAWKADSSPVK	WDSSNDL
	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK		AGVETTTPSKQS	LIFGGGTK
	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE		NNKYAASSYLS	LTVL (SEQ
	MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV		LTPEQWKSHRS	ID NO:315)
	EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD		YSCQVTHEGST	
	GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF		VEKTVAPTECS	
	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		(SEQ ID NO:260)	
	G (SEQ ID NO: 148)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	APGKTARITCTG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	TSSDVGGYNYV	KTARITCT
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR	SCKVSGYTLT	SWYQQKPGQAP	GTSSDVG
	SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG	ELSMQWVRQ	VLVVYEVSNRP	GYNYVS
	QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS	APGKGLEWM	SGIPERFSGSNS	WYQQKP
	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV	GGFDPDSGET	GNTATLTISRVE	GQAPVLV
72	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	MYAEKFQGRL	AGDEADYYCQV	VYEVSNR
	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	TVTEDTSTDT	WDSSNDLLIFGG	PSGIPERF
	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK	VYMELSSLRS	GTKLTVLGQPK	SGSNSGN
	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	EDTAVYFCAT	AAPSVTLFPPSS	TATLTISR
	PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE	SPGYDFFDYW	EELQANKATLV	VEAGDEA
	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	GQGTLVTVSS	CLISDFYPGAVT	DYYCQV
	PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	(SEQ ID	VAWKADSSPVK	WDSSNDL
	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK	NO:194)	AGVETTTPSKQS	LIFGGGTK

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	LTVL (SEQ ID NO:315)
73	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
74	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:196)	ID	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
75	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
76	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 143)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:188)	APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVL (SEQ ID NO:316)
77	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:189)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	ID NO:316)
78	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:190)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
79	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS DRPSGIPE	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:191)	ID	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
80	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:192)	ID	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
81	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	NNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR	ELSMQWVRQ	QQKPGQAPVLV	GNNIGSKS
	SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG	APGKGLEWM	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS	GGFDPDAGET	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV	MYAEKFQGRL	TLTISRVEAGDE	LVVYDDS
	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	TVTEDTSTDT	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	VYMELSSLRS	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK	EDTAVYFCAT	TVLGQPKAAPS	NTATLTIS
	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	SPGYDFFDYW	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE	GQGTLVTVSS	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	(SEQ ID	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	NO:193)	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK		TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ
	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE		YAASSYLSLTPE	ID NO:316)
	MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV		QWKSHRSYSCQ	
	EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD		VTHEGSTVEKT	
	GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF		VAPTECS (SEQ	
	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		ID NO:261)	
	G (SEQ ID NO: 148)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	NNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR	SCKVSGYTLT	QQKPGQAPVLV	GNNIGSKS
	SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG	ELSMQWVRQ	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS	APGKGLEWM	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV	GGFDPDSGET	TLTISRVEAGDE	LVVYDDS
82	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	MYAEKFQGRL	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	TVTEDTSTDT	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK	VYMELSSLRS	TVLGQPKAAPS	NTATLTIS
	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	EDTAVYFCAT	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE	SPGYDFFDYW	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	GQGTLVTVSS	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	(SEQ ID	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK	NO:194)	TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	ID NO:316)
83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:196)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
86	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	QSALTQPASVS	QSALTQP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	TVL (SEQ ID NO:268)
88	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
89	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
91	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
92	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	LTVL (SEQ ID NO:315)
93	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
94	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
96	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVLGQPK NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
97	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVLGQPK NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	ID NO:316)
98	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
99	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
100	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
101	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	QSALTQPASVS	QSALTQP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)	GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
102	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	TVL (SEQ ID NO:268)
103	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
104	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)	VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:205)	ID	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
105	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLRS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:206)	ID	QSALTQPASVS GSPGQSITISCTG TSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAP KLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSNS GNTATLTINRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQP ASVSGSP GQSITISC TGTSSDV GGYNYVS WYQQHP GKAPKLM IYEVSNRP SGVSNRFS GSNSGNT ATLTINRV EAGDEAD YYCQVW DSSNDLLI FGGGTKL TVL (SEQ ID NO:268)
106	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		QSALTQPASVS	QSALTQP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	GSPGQSITISCTG	ASVSGSP	
	GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	TSSDVGGYNYV	GQSITISC	
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	ELSMQWVRQ	SWYQQHPGKAP	TGTSSDV	
	TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW	APGKGLEWM	KLMIYEVSNRPS	GGYNYVS	
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	GGFDPDDGET	GVSNRFSGSNS	WYQQHP	
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	MYAEKFQGRL	GNTATLTINRVE	GKAPKLM	
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	TVTEDTSTDT	AGDEADYYCQV	IYEVSNRP	
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	VYMELRSLTS	WDSSNDLLIFGG	SGVSNRFS	
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EDTAVYFCAT	GTKLTVLGQPK	GSNSGNT	
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	SPGYDFFDYW	AAPSVTLFPPSS	ATLTINRV	
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	GQGTLVTVSS	EELQANKATLV	EAGDEAD	
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	(SEQ ID	CLISDFYPGAVT	YYCQVW	
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	NO:207)	VAWKADSSPVK	DSSNDLLI	
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE		AGVETTTPSKQS	FGGGTKL	
	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE		NNKYAASSYLS	TVL (SEQ	
	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA		LTPEQWKSHRS	ID NO:268)	
	VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS		YSCQVTHEGST		
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VEKTVAPTECS		
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		(SEQ ID NO:213)		
	G (SEQ ID NO: 163)				
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		QSALTQPASVS	QSALTQP	
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	GSPGQSITISCTG	ASVSGSP	
	GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF	VKKPGASVKV	TSSDVGGYNYV	GQSITISC	
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	SCKVSGYTLT	SWYQQHPGKAP	TGTSSDV	
	TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW	ELSMQWVRQ	KLMIYEVSNRPS	GGYNYVS	
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	APGKGLEWM	GVSNRFSGSNS	WYQQHP	
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	GGFDPDDGET	GNTATLTINRVE	GKAPKLM	
107	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	MYAEKFQGRL	AGDEADYYCQV	IYEVSNRP	
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	TVTEDTSTDT	WDSSNDLLIFGG	SGVSNRFS	
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	VYMELRSLTS	GTKLTVLGQPK	GSNSGNT	
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EDTALYYCAT	AAPSVTLFPPSS	ATLTINRV	
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	SPGYDFFDYW	EELQANKATLV	EAGDEAD	
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	GQGTLVTVSS	CLISDFYPGAVT	YYCQVW	
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	(SEQ ID	VAWKADSSPVK	DSSNDLLI	
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	NO:208)	AGVETTTPSKQS	FGGGTKL	

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)	TVL (SEQ ID NO:268)
108	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
109	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)	TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
110	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
111	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)

APGKTARITCTG SVSVAPG TSSDVGGYNYV KTARITCT SWYQQKPGQAP GTSSDVG VLVVYEVSNRP GYNYVS SGIPERFSGSNS WYQQKP GNTATLTISRVE GQAPVLV AGDEADYYCQV VYEVSNR WDSSNDLLIFGG PSGIPERF GTKLTVLGQPK SGSNSGN AAPSVTLFPPSS TATLTISR EELQANKATLV VEAGDEA CLISDFYPGAVT DYYCQV VAWKADSSPVK WDSSNDL AGVETTTPSKQS LIFGGGTK NNKYAASSYLS LTVL (SEQ LTPEQWKSHRS ID NO:315) YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

112

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:205)

SYVLTQPPSVSV SYVLTQPP APGKTARITCTG SVSVAPG TSSDVGGYNYV KTARITCT SWYQQKPGQAP GTSSDVG VLVVYEVSNRP GYNYVS SGIPERFSGSNS WYQQKP GNTATLTISRVE GQAPVLV AGDEADYYCQV VYEVSNR WDSSNDLLIFGG PSGIPERF GTKLTVLGQPK SGSNSGN AAPSVTLFPPSS TATLTISR EELQANKATLV VEAGDEA CLISDFYPGAVT DYYCQV VAWKADSSPVK WDSSNDL AGVETTTPSKQS LIFGGGTK

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)		NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	LTVL (SEQ ID NO:315)
113	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLRS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:206)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
114	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 163)	VYMELRSLTS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:207)	WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
115	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYYCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:208)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYV SWYQQKPGQAP VLVVYEVSNRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSNDLLIFGG GTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSS EELQANKATLV CLISDFYPGAVT VAWKADSSPVK AGVETTTPSKQS NNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCT GTSSDVG GYNYVS WYQQKP GQAPVLV VYEVSNR PSGIPERF SGSNSGN TATLTISR VEAGDEA DYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:315)
116	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)	APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
117	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	ID NO:316)
118	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
119	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS DRPSGIPE	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)	AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:204)	ID	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
120	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:205)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
121	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	NNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	ELSMQWVRQ	QQKPGQAPVLV	GNNIGSKS
	RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	APGKGLEWM	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	GGFDPDDGET	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	MYAEKFQGRL	TLTISRVEAGDE	LVVYDDS
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	TVTEDTSTDT	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	VYMELRSLRS	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EDTALYFCAT	TVLGQPKAAPS	NTATLTIS
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	SPGYDFFDYW	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	GQGTLVTVSS	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	(SEQ ID	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	NO:206)	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE		TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ
	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE		YAASSYLSLTPE	ID NO:316)
	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA		QWKSHRSYSCQ	
	VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS		VTHEGSTVEKT	
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VAPTECS (SEQ	
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		ID NO:261)	
	G (SEQ ID NO: 162)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF	VKKPGASVKV	NNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	SCKVSGYTLT	QQKPGQAPVLV	GNNIGSKS
	TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW	ELSMQWVRQ	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	APGKGLEWM	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	GGFDPDDGET	TLTISRVEAGDE	LVVYDDS
122	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	MYAEKFQGRL	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	TVTEDTSTDT	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	VYMELRSLTS	TVLGQPKAAPS	NTATLTIS
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EDTAVYFCAT	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	SPGYDFFDYW	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	GQGTLVTVSS	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	(SEQ ID	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	NO:207)	TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 163)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	ID NO:316)
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYYCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:208)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GNNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:316)
123	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)			
15	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYFCATSPGY DFFDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYASTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 165)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS ADYYCQVWDSS	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 119)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	ID	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
124	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
125	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	DNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	ELSMQWVRQ	QQKPGQAPVLV	GDNIGSKS
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	APGKGLEWM	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	GGFDPDAGET	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	MYAEKFQGRL	TLTINRVEAGDE	LVVYDDS
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	TVTEDTSTDT	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	VYMELRSLTS	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EDTALYFCAT	TVLGQPKAAPS	NTATLTIN
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	SPGYDFFDYW	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	GQGTLVTVSS	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	(SEQ ID	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	NO:188)	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE		TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ
	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE		YAASSYLSLTPE	ID NO:277)
	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA		QWKSHRSYSCQ	
	VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS		VTHEGSTVEKT	
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VAPTECS (SEQ	
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		ID NO:222)	
	G (SEQ ID NO: 143)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		SYELTQPPSVSV	SYELTQPP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	DNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	SCKVSGYTLT	QQKPGQAPVLV	GDNIGSKS
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	ELSMQWVRQ	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	APGKGLEWM	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	GGFDPDSGET	TLTINRVEAGDE	LVVYDDS
126	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	MYAEKFQGRL	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	TVTEDTSTDT	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	VYMELRSLTS	TVLGQPKAAPS	NTATLTIN
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EDTALYFCAT	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	SPGYDFFDYW	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	GQGTLVTVSS	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	(SEQ ID	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	NO:189)	TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD		SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS
127	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:190)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
128	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS DRPSGIPE	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:191)	ID	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
129	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:192)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
130	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY	SYELTQPP

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 148)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:193)

APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)

SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS QQKPGQAP VLVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTINRVEA GDEADYYC QVWDSSND LVVFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:277)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:194)

SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS QQKPGQAP VLVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTINRVEA GDEADYYC QVWDSSND LVVFGGGT KLTVL (SEQ

131

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
132	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:195)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
133	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:196)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
134	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:165)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
135	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	VKKPGASVKV	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF	SCKVSGYTLT	DNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	ELSMQWVRQ	QQKPGQAPVLV	GDNIGSKS
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	APGKGLEWM	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	GGFDPDAGET	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	MYAEKFQGRL	TLTISRVEAGDE	LVVYDDS
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	TVTEDTSTDT	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	VYMELRSLTS	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	EDTALYFCAT	TVLGQPKAAPS	NTATLTIS
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	SPGYDFFDYW	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	GQGTLVTVSS	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	(SEQ ID	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	NO:188)	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE		TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ
	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE		YAASSYLSLTPE	ID NO:317)
	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA		QWKSHRSYSCQ	
	VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS		VTHEGSTVEKT	
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV		VAPTECS (SEQ	
	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP		ID NO:262)	
	G (SEQ ID NO: 143)			
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC		SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP
	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK	EVQLVQSGAE	APGKTARITCGG	SVSVAPG
	GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF	VKKPGASVKV	DNIGSKSVHWY	KTARITCG
	QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL	SCKVSGYTLT	QQKPGQAPVLV	GDNIGSKS
	TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW	ELSMQWVRQ	VYDDSDRPSGIP	VHWYQQ
	GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP	APGKGLEWM	ERFSGSNSGNTA	KPGQAPV
	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	GGFDPDSGET	TLTISRVEAGDE	LVVYDDS
136	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	MYAEKFQGRL	ADYYCQVWDSS	DRPSGIPE
	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI	TVTEDTSTDT	NDLLIFGGGTKL	RFSGSNSG
	CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	VYMELRSLTS	TVLGQPKAAPS	NTATLTIS
	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP	EDTALYFCAT	VTLFPPSSEELQ	RVEAGDE
	KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	SPGYDFFDYW	ANKATLVCLISD	ADYYCQV
	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	GQGTLVTVSS	FYPGAVTVAWK	WDSSNDL
	KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ	(SEQ ID	ADSSPVKAGVE	LIFGGGTK
	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	NO:189)	TTTPSKQSNNK	LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	ID NO:317)
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD		SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
137	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:190)	VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
138	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS TVTEDTSTDT VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:191)	ID	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
139	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:192)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
140	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 148)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:193)

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:194)

SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)

SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS QQKPGQAPV VYDDSDRPS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVLGQPK APS NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)

SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS QQKPGQAPV VYDDSDRPS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVLGQPK APS NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	ID NO:317)
142	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
143	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:196)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
144	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
145	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYELTQPPSVSV	SYELTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
146	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE
147	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)		SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
148	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
149	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
150	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVLGQPK AAPSNTAT LTISRVEA GDEADYYC QVWDSSND LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
151	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVLGQPK AAPSNTAT LTISRVEA GDEADYYC QVWDSSND LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	ID NO:317)
152	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
153	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
154	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
155	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYELTQPPSVSV	SYELTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)	APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
156	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
157	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
158	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)	VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:205)	ID	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
159	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLRS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:206)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIN RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:277)
160	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY SYELTQPP	SYELTQPP

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 163)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:207)

APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)

SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVL (SEQ ID NO:277)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYYCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:208)

SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYELTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVL (SEQ

161

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
162	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
163	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS DRPSGIPE	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)	TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
164	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
165	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)	APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVL (SEQ ID NO:317)
166	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:205)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTVL (SEQ

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	ID NO:317)
167	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLRS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:206)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
168	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 163)	VYMELRSLTS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:207)	NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
169	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYYCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:208)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	SVSVAPG KTARITCG GDNIGSKS VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSNDL LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:317)
17	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWY	SYVLTQPP

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 119)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRAQAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RAQAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:279) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	ID NO:279)
171	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 143)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:188)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
172	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS DRPSGIPE	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:189)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
173	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:190)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SVSVAPG QTARITCGG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
174	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:191)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRAQAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RAQAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:279) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:192)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)

175

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	ID NO:279)
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK		SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
176	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
177	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:194)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
178	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:195)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
179	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:196)

APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)

SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTISRAQAGDE ADYYCQV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RAQAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:165)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LTISRVEAGDE ADYYCQV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RVEAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 142)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	ID NO:318)
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD		SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
181	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 143)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:188)			
182	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 144)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:189)	ID	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
183	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:190)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SVSVAPG QTARITCGG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
184	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 146)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:191)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRVEAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RVEAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:318) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

185

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:192)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 147)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	ID NO:318)
186	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
187	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 149)	VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:194)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
188	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:195)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
189	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLR SEDTAVYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 151)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLRS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:196)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRVEAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RVEAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:318) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

190

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	ID NO:279)
191	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
192	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
193	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
194	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)	APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG TLTIS RAQAGDE LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE LVVYDDS WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
195	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG TLTISRVE AGDE LVVYDDS WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 152)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	ID NO:318)
196	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDAGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDAGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:198)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
197	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDSGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDSGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 154)	TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:199)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
198	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDEGETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDEGET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
199	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	QVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPP

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDAETMYAEKF QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 156)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDAET MYAEKFQGR VTMTEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:201)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRVEAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RVEAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:318) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

200

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	ID NO:279)
201	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
202	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)	VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
203	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SVSVAPG QTARITCGG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
204	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)

	KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)	VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:205)	APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
205	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLRS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:206)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 162)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	ID NO:279)
206	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 163)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:207)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
207	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRAQAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)	VYMELRSLTS EDTALYYCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:208)	ID	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	RFSGSNSG NTATLTIS RAQAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)
208	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ NO:170)	ID	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SVSVAPG QTARITCGG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
209	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE		SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:279)

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRVTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 158)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGR VTVTEDTSTD TVYMELRSLT SEDTALYFCA TSPGYDFFDY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:202)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRVEAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RVEAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:318) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTMTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TMTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:203)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 159)		YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	ID NO:318)
211	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTAYMELRSL TSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT AYMELRSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
212	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLT SEDTALYFCATSPGYDFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS	SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE

	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 161)	VYMELSSLTS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:205)	SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
213	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL RSEDTALYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLRS EDTALYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:206)	QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV LVVYDDS DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:318)
214	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	EVQLVQSGAE	SYVLTQPPSVSV SYVLTQPP	

KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTAVYFCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 163)

VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTAVYFCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:207)

APGQTARITCGG SVSVAPG SDIGDEIVHWY QTARITCG QQKPGQAPVLV GSDIGDEI VYDDSDRPSGIP VHWYQQ ERFSGSNSGNTA KPGQAPV TLTISRVEAGDE LVVYDDS ADYYCQVWDSS DRPSGIPE SDHLIFGGGTKL RFSGSNSG TVLGQPKAAPS NTATLTIS VTLFPPSSEELQ RVEAGDE ANKATLVCLISD ADYYCQV FYPGAVTVAWK WDSSSDH ADSSPVKAGVE LIFGGGTK TTTPSKQSNNK LTVL (SEQ YAASSYLSLTPE ID NO:318) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTLTELSMQWVRQAPGK GLEWMGGFDPDDGETMYAEKF QGRLTVTEDTSTDTVYMELRSL TSEDTALYYCATSPGYDFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLT ELSMQWVRQ APGKGLEWM GGFDPDDGET MYAEKFQGRL TVTEDTSTDT VYMELRSLTS EDTALYYCAT SPGYDFFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:208)

SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHLIFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNK

SYVLTQPP SVSVAPG QTARITCG GSDIGDEI VHWYQQ KPGQAPV DRPSGIPE RFSGSNSG NTATLTIS RVEAGDE ADYYCQV WDSSSDH LIFGGGTK LTVL (SEQ

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO: 164)

YAASSYLSLTPE ID NO:318) QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)

Пример 2: Аффинность связывания

Аминокислотная последовательность рекомбинантного слитого белка MBP-mutCALR типа 1, использованного в Экспериментах 1 и 2, следующая:

HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEK FPQVAATGDGPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIA YPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADG GYAFKYENGKYDIKDVGVDNAGAKAGLTFLVDLIKNKHMNADTDYSIAEAAFNKGET AMTINGPWAWSNIDTSKVNYGVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLE NYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKSYEEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIPQMSAF WYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTRSSSLEVLFQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYF QGEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIEKHKSDFGKFVLSSGKFYGDEEKDKGLQTSQDARF YALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMHGDSEYNIMF GPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVE SGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPE DWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDN FGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRT RRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID NO:335)

Эксперимент 1: Рекомбинантный слитый белок MBP-mutCALR типа 1 был изготовлен по индивидуальному заказу в Cepter (cepterbiopartners.com). Данные о взаимодействии антител с рекомбинантным слитым белком MBP-mutCALR типа 1 собирали при 25°C на приборе Biacore 8K (Cytiva, Мальборо, Массачусетс), и все реагенты были получены от Cytiva, если не указано иное. Эксперименты проводили с использованием Трис-буферного физиологического раствора (pH 7,2), 0,005% поверхностно-активного вещества P20, 1 мМ $CaCl_2$ в качестве рабочего буфера. Для подготовки поверхностей захвата антитела к IgG (Fc) человека (Продукт № 29234600) иммобилизировали по амино-группе с чипом CM4 (Продукт № BR100534) в стандартных условиях с использованием набора для иммобилизации по амино-группе (Продукт № BR100050). Антитела к mutCALR захватывали на поверхности чипа путем введения только в проточную кювету 2 со скоростью потока 30 мкл/мин в течение 30 секунд. Типичные уровни захвата находились в диапазоне 10-30RU. Рекомбинантный слитый белок MBP-mutCALR типа 1 готовили в номинальных концентрациях 0, 3,1, 9,3, 27,8, 83,3 и 250 нМ в рабочем буфере и вводили в обе проточные кюветы 1 и 2 в течение 210 секунд при скорости потока 50 мкл/мин с последующей 510-секундной фазой диссоциации при

той же скорости потока. Параметры кинетики были получены путем применения модели связывания 1:1 для соответствия данным экспериментов с многократным введением с использованием программного обеспечения Biacore Insight Evaluation. Белок MBP в концентрации 250 нМ вводили в качестве контроля, который не показал связывания с антителами к mutCALR.

Таблица 6. Аффинность связывания и кинетические константы скорости ассоциации и диссоциации с mutCALR для указанных антител для эксперимента 1.

№ клона	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	KD (M)
38	1,28E+06	2,68E-03	2,10E-09
1	1,38E+06	1,96E-02	1,42E-08
2	1,63E+06	1,23E-02	7,58E-09
4	1,63E+06	7,04E-03	4,33E-09
5	9,35E+05	4,05E-03	4,33E-09
31	Н/О	Н/О	Н/О
32	1,36E+06	7,68E-03	5,63E-09
6	5,97E+05	1,53E-03	2,57E-09
53	2,29E+05	2,35E-03	1,02E-08
33	7,75E+05	1,26E-02	1,62E-08
39	3,22E+05	1,80E-03	5,59E-09
52	6,99E+06	1,23E-02	1,76E-09
7	1,59E+06	6,09E-03	3,83E-09
8	1,75E+06	8,02E-03	4,58E-09
40	5,17E+06	5,38E-03	1,04E -09
9	3,02E+06	9,04E-03	2,99E-09
10	2,11E+06	2,92E-03	1,38E-09
11	5,14E+05	5,24E-03	1,02E-08
34	2,27E+06	5,81E-03	2,56E-09
12	5,89E+05	2,40E-03	4,08E-09
13	2,99E+06	3,01E-02	1,01E-08
35	2,13E+06	5,99E-03	2,82E-09
36	6,95E+05	2,05E-03	2,95E-09
37	2,15E+05	2,12E-03	9,88E-09
14	Н/О	Н/О	Н/О
41	1,66E+06	8,11E-03	4,88E-09
15	3,57E+07	2,15E-01	6,03E-09

16	2,84E+06	3,54E-02	1,25E-08
17	1,56E+06	3,47E-03	2,22E-09
18	2,37E+06	6,28E-03	2,66E-09
3	2,08E+06	7,16E-03	3,45E-09
19	1,46E+06	1,32E-02	9,04E-09
20	1,12E+06	4,98E-03	4,46E-09
21	2,57E+06	6,64E-03	2,58E-09
22	2,29E+05	2,89E-03	1,26E-08
23	7,85E+05	3,43E-03	4,37E-09
42	6,49E+05	4,52E-03	6,97E-09
24	2,61E+05	1,99E-03	7,62E-09
25	5,85E+05	3,89E-03	6,64E-09
26	4,78E+05	4,71E-03	9,84E-09
27	3,80E+05	3,66E-03	9,63E-09
28	4,60E+05	8,97E-03	1,95E-08
29	6,88E+05	5,61E-03	8,16E-09
30	2,31E+05	2,95E-03	1,28E-08
43	1,87E+05	6,20E-04	3,32E-09
44	2,63E+05	1,01E-03	3,84E-09
45	2,14E+05	1,10E-03	5,13E-09
46	2,83E+05	1,56E-03	5,50E-09
47	2,13E+05	7,72E-04	3,62E-09
48	1,81E+05	2,97E-04	1,64E-09
49	1,85E+05	6,69E-04	3,61E-09
50	2,49E+05	1,04E-03	4,20E-09
51	2,35E+05	1,09E-03	4,64E-09

Н/О означает «не определено».

Эксперимент 2: Рекомбинантный слитый белок MBP-mutCALR типа 1 был изготовлен по индивидуальному заказу в Cepter (cepterbiopartners.com). Данные о взаимодействии антител с рекомбинантным белком mutCALR собирали при 25°C на приборе Biacore 8K (Cytiva, Мальборо, Массачусетс), и все реагенты были получены от Cytiva, если не указано иное. Эксперименты проводили с использованием Трис-буферного физиологического раствора (pH 7,2), 0,005% поверхностно-активного вещества P20, 1 мМ $CaCl_2$ в качестве рабочего буфера. Для подготовки поверхностей захвата антитела к IgG (Fc) человека (Продукт № 29234600) иммобилизировали по амино-группе с чипом CM4

(Продукт № BR100534) в стандартных условиях с использованием набора для иммобилизации по амино-группе (Продукт № BR100050). Антитела к mutCALR захватывали на поверхности чипа путем введения только в проточную кювету 2 со скоростью потока 10 мкл/мин в течение 30 секунд. Типичные уровни захвата находились в диапазоне 15-25RU. Рекомбинантный слитый белок MBP-mutCALR типа 1 готовили в номинальных концентрациях 0, 0,75, 2,22, 6,67, 20 и 60 нМ и вводили в обе проточные кюветы 1 и 2 в течение 150 секунд при скорости потока 69 мкл/мин с последующей 230-секундной фазой диссоциации при той же скорости потока. Параметры кинетики были получены путем применения модели связывания 1:1 для соответствия данным экспериментов с многократным введением с использованием программного обеспечения Biacore Insight Evaluation.

Таблица 7. Аффинность связывания и кинетические константы скорости ассоциации и диссоциации с mutCALR для указанных исходных и вариантных антител для Эксперимента 2.

№ клона	**k_a (1/Мс)**	**k_d (1/с)**	**KD (M)**
32	1,84E+06	3,14E-03	1,71E-09
6	2,29E+06	1,23E-03	5,38E-10
53	6,36E+06	1,08E-01	1,70E-08
52	1,79E+06	2,30E-03	1,29E-09
40	3,44E+06	1,21E-03	3,52E-10
36	1,36E+06	1,66E-03	1,22E-09
15	2,44E+06	2,49E-03	1,02E-09
17	5,12E+06	1,27E-03	2,49E-10
51	6,36E+05	5,24E-04	8,23E-10
64	3,89E+06	2,48E-03	6,38E-10
70	9,87E+05	9,53E-04	9,66E-10
55	5,32E+06	9,11E-04	1,71E-10
75	6,12E+06	3,90E-03	6,37E-10
68	1,44E+06	1,66E-03	1,15E-09
74	1,29E+06	1,53E-03	1,19E-09
69	9,94E+06	5,27E-03	5,30E-10
79	4,53E+06	6,31E-03	1,39E-09
58	6,76E+06	2,32E-03	3,43E-10
84	8,92E+05	1,80E-03	2,01E-09
170	4,27E+06	1,79E-03	4,19E-10
63	2,83E+06	6,91E-04	2,44E-10

65	4,60E+06	2,31E-03	5,02E-10
124	1,23E+06	1,28E-03	1,04E -09
179	1,00E+07	6,81E-03	4,55E-10
138	7,86E+06	6,88E-03	8,75E-10
134	1,27E+06	1,42E-03	1,12E-09
180	1,00E+07	1,27E-01	1,98E-10
189	1,00E+07	1,53E-02	4,22E-10
174	7,80E+06	4,10E-03	5,26E-10
128	1,29E+06	2,07E-03	1,61E-09
184	4,28E+05	6,73E-04	1,57E-09
178	1,02E+06	1,23E-03	1,21E-09
173	5,35E+06	3,49E-03	6,53E-10
61	4,13E+06	3,69E-03	8,93E-10
183	1,23E+06	1,24E-03	1,00E-09
56	6,90E+05	2,12E-03	3,08E-09
66	3,54E+06	8,36E-03	2,36E-09
83	5,62E+06	9,92E-03	1,76E-09
133	8,51E+06	7,02E-03	8,26E-10
143	5,74E+06	7,53E-03	1,31E-09
142	1,19E+06	2,69E-03	2,27E-09
78	8,73E+05	2,40E-03	2,75E-09
187	1,00E+07	1,63E-02	1,59E-09
72	1,02E+06	3,82E-03	3,74E-09
62	3,52E+06	6,21E-03	1,76E-09
137	7,51E+06	9,50E-03	1,27E-09
172	1,12E+06	2,50E-03	2,24E-09
127	6,92E+06	8,99E-03	1,30E-09
132	1,13E+06	2,44E-03	2,16E-09
182	5,62E+06	6,92E-03	1,23E-09
177	3,70E+06	5,49E-03	1,49E-09
186	8,48E+05	2,43E-03	2,86E-09
171	6,57E+06	1,09E-02	1,65E-09
181	1,00E+07	2,09E-02	1,58E-09
77	3,13E+06	1,75E-02	5,61E-09

76	3,16E+06	1,55E-02	4,90E-09
81	7,46E+05	4,94E-03	6,62E-09
82	7,62E+05	4,75E-03	6,23E-09
136	7,56E+05	5,07E-03	6,70E-09
135	9,91E+05	5,12E-03	5,17E-09
140	7,63E+05	5,41E-03	7,09E-09
141	4,18E+06	1,87E-02	4,47E-09
125	3,23E+06	1,54E-02	4,76E-09
130	1,08E+06	5,09E-03	4,71E-09
131	9,96E+05	4,81E-03	4,83E-09
176	9,94E+05	2,78E-03	2,80E-09
59	9,45E+05	1,36E-03	1,44E-09
188	7,32E+05	1,21E-03	1,65E-09
73	7,18E+06	5,46E-03	7,60E-10
71	4,63E+06	1,07E-02	2,31E-09
67	3,05E+06	1,02E-02	3,34E-09
80	3,89E+06	2,48E-03	6,38E-10
139	9,87E+05	9,53E-04	9,66E-10
185	5,32E+06	9,11E-04	1,71E-10
57	6,12E+06	3,90E-03	6,37E-10
60	1,44E+06	1,66E-03	1,15E-09
126	1,29E+06	1,53E-03	1,19E-09
129	9,94E+06	5,27E-03	5,30E-10
175	4,53E+06	6,31E-03	1,39E-09

Н/О означает «не определено».

Эсперимент 3: Аминокислотная последовательность рекомбинантного слитого белка MBP-mutCALR типа 2, использованного в этом Эксперименте 3, следующая:

HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEK
FPQVAATGDGPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIA
YPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADG
GYAFKYENGKYDIKDVGVDNAGAKAGLTFLVDLIKNKHMNADTDYSIAEAAFNKGET
AMTINGPWAWSNIDTSKVNYGVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLE
NYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKSYEEELVKDPRIAATMENAQKGEIMPNIPQMSAF
WYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTRSSSLEVLFQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYF
QGEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSGKFYGDEEKDKGLQTSQDAR
FYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMHGDSEYNIMF

GPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVE
SGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPE
DWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDN
FGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEEFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRL
KEEEEDKKRKEEEEAEDNCTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREA
CLQGWTEA (SEQ ID NO:331)

Рекомбинантный слитый белок MBP-mutCALR типа 2 был изготовлен по индивидуальному заказу в Cepter (cepterbiopartners.com). Данные о взаимодействии антител с рекомбинантным слитым белком MBP-mutCALR типа 2 собирали, как описано в эксперименте 2. В качестве чипа использовали сенсорный чип Biacore серии S CM4 с антителом к huFc, иммобилизованным на поверхности чипа. Рекомбинантный слитый белок MBP-mutCALR типа 2 готовили в номинальных концентрациях 1,1, 3,3, 10, 30 и 90 нМ. Типичные уровни захвата находились в диапазоне 16-37RU. Результаты представлены в **Таблице 8**.

Таблица 8. Аффинность связывания и кинетические константы скорости ассоциации и диссоциации с mutCALR для указанных антител.

№ клона	**k_a (1/Мс)**	**k_d (1/с)**	**KD (M)**
162	6,07E+05	6,82E-03	1,12E-08
74	8,54E+05	5,79E-03	6,78E-09
65	6,68E+05	4,24E-03	6,35E-09

Пример 3: Связывание антител к mutCALR с MPL и mutCALR клеточной поверхности

Для оценки связывания антител к CALR с CALR клеточной поверхности использовали исходные клетки BaF3 (DSMZ) или клетки BaF3, стабильно экспрессирующие только MPL человека или как MPL человека (Uniprot № P40238-1), так и mutCALR человека типа 1 и типа 2. В день анализа клетки промывали и ресуспендировали в буфере для анализа. Примерно 200 000 клеток/лунку добавляли в 96-луночные планшеты и окрашивали указанной концентрацией антител в течение 30 минут на льду. Затем клетки промывали и окрашивали козьими античеловеческими вторичными антителами, конъюгированными с R-фикоэритрином (R-PE) (Jackson Immuno Research Laboratories), в течение 30 минут на льду. Затем клетки промывали и анализировали методом проточной цитометрии. Среднюю геометрическую интенсивность флуоресценции (GMFI) клеточного связывания строили на графике и определяли EC50, угловой коэффициент Хилла и площадь под кривой (AUC) после аппроксимации кривой по четырем параметрам с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7.04).

Таблица 9. Значения EC50 определены с помощью исследований связывания *in vitro* с использованием клеток MPL-mutCALR.

№ клона	**EC50 MPL-mutCALR**	**Угловой коэффициент**	**AUC MPL-mutCALR**

	(мкг/мл)	Хилла MPL-mutCALR	
38	1,44	0,45	36975
1	0,01	0,47	52843
2	0,01	0,38	60393
4	Н/О	Н/О	74025
5	0,09	0,31	57069
31	0,01	0,85	45746
32	0,01	0,57	52533
6	0,30	0,22	58250
53	0,02	0,68	64567
33	0,15	0,89	38688
39	Н/О	Н/О	51467
52	Н/О	Н/О	65829
7	0,19	0,24	66803
8	4,12	0,27	67416
40	0,07	0,50	52855
9	Н/О	Н/О	75254
10	Н/О	Н/О	72082
11	0,05	0,31	69724
34	0,02	0,53	71898
12	0,02	0,46	61044
13	0,04	0,52	57748
35	0,02	0,43	62105
36	0,01	0,67	73813
37	9,64	0,18	80925
14	Н/О	Н/О	Н/О
41	Н/О	0,17	60610
15	Н/О	Н/О	87585
16	0,04	0,35	63157
17	Н/О	Н/О	72716
18	Н/О	Н/О	91880
3	Н/О	Н/О	101685
19	Н/О	Н/О	91584
20	Н/О	Н/О	92745

21	0,70	0,22	70095
22	Н/О	Н/О	124443
23	Н/О	Н/О	65885
42	Н/О	Н/О	61297
24	29,30	0,41	67826
25	77,33	0,36	65151
26	0,42	0,46	41515
27	Н/О	0,28	55234
28	4,15	0,37	60413
29	3,19	0,39	77885
30	Н/О	0,28	63793
43	Низкий уровень связывания	Низкий уровень связывания	27869
44	Отсутствие связывания	Отсутствие связывания	22711
45	Низкий уровень связывания	Низкий уровень связывания	29834
46	Отсутствие связывания	Отсутствие связывания	28469
47	Отсутствие связывания	Отсутствие связывания	26698
48	Низкий уровень связывания	Низкий уровень связывания	30304
49	0,89	1,72	36401
50	0,80	1,73	36656
51	1,15	1,31	37302

Н/О означает «не определено».

Таблица 10. Значения EC50 для вариантных клонов определены с помощью исследований связывания *in vitro* с использованием клеток MPL-mutCALR.

№ клона	**EC50 MPL-mutCALR (мкг/мл)**	**Угловой коэффициент Хилла MPL-mutCALR**	**AUC MPL-mutCALR**
64	0,0072	0,73	73166
70	0,0019	0,50	84756
55	0,0101	0,59	73079
75	Н/О	Н/О	84873
68	0,0033	0,49	68742
74	0,0022	0,60	81764

69	0,0021	0,49	71783
79	0,0033	0,28	71948
58	0,0086	0,70	69796
84	0,0029	0,34	82395
170	0,0232	0,56	76385
63	0,0055	0,89	69069
65	0,0059	0,48	81192
124	H/O	H/O	93695
179	0,0058	0,65	60232
138	0,0026	0,44	85777
134	H/O	H/O	96714
180	0,0109	0,24	74272
189	0,0100	0,60	57238
174	0,0040	0,64	63472
128	H/O	H/O	88882
184	0,0063	0,64	61557
178	0,0041	0,89	63621
173	0,0043	0,91	67293
61	0,0063	0,68	62366
183	0,0050	0,87	70657
56	0,0069	0,74	64360
66	0,0058	0,76	64963
83	0,0034	0,54	62800
133	0,0017	0,39	85219
143	0,0079	1,79	69938
142	0,0023	0,80	71120
78	0,0055	0,50	64267
187	0,0035	0,71	49545
72	0,0033	0,88	58004
62	0,0054	1,00	58771
137	0,0017	0,56	69749
172	0,0124	1,33	53603
127	0,0014	0,73	73519
132	0,0004	0,45	73424

182	0,0052	0,62	52069
177	0,0034	0,70	52926
186	0,0039	0,73	52984
171	0,0217	0,83	50342
181	0,0035	0,75	55586
77	0,0067	0,74	54229
76	0,0082	0,95	55058
81	0,0082	0,78	52888
82	0,0048	0,67	50241
136	0,0020	0,66	64988
135	0,0032	0,85	56343
140	0,0043	0,86	54721
141	0,0063	0,69	60764
125	0,0021	0,76	62652
130	0,0017	0,77	58276
131	0,0011	0,47	58328
176	0,0031	0,53	48363
59	0,0077	0,54	75686
188	0,0044	0,82	67953
73	0,0020	0,50	67561
71	0,0097	0,92	55899
67	0,0081	0,72	63887

Н/О означает «не определено».

Пример 4: Ингибирование pSTAT5, опосредованное антителами к mutCALR

Чтобы проверить способность антител к mutCALR ингибировать фосфорилирование STAT5, клетки Ba/F3 (DSMZ), экспрессирующие варианты MPL и mutCALR типа 1, получали путем нуклеофекции (Набор V для нуклеофекции клеточной линии Amaxa, Lonza, Базель, Швейцария) и культивировали в RPMI 1640+10% FBS+селективные антибиотики. Перед (24 часа) оценкой pSTAT5 клетки культивировали в среде без селективных антибиотиков, а затем высевали по 200 000 клеток на лунку (96-луночный планшет) в RPMI 1640, 10% FBS. К клеткам добавляли антитела и инкубировали в течение 2 часов с последующим лизисом клеток и количественным определением уровней pSTAT-5 с помощью MSD (набор для лизата цельных клеток Phospho-STAT5a, b, MSD, Кенилворт, Нью-Джерси). Антитела к mutCALR ингибируют фосфорилирование STAT5 дозозависимым образом **(Фиг. 1).**

Таблица 11. Значения IC_{50} для ингибирования pSTAT5, опосредованного

антителом к mutCALR

№ клона	IC50 (мкг/мл)
54	12,7
38	3,55
1	0,47
2	0,12
4	0,04
5	0,03
31	26,8
32	0,47
6	0,03
53	0,402
33	80,4
39	3,97
52	0,346
7	0,049
8	0,043
40	0,742
9	0,056
10	0,055
11	0,052
34	0,072
12	0,061
13	0,091
35	0,444
36	0,092
37	0,039
14	0,06
41	0,364
15	0,041
16	0,028
17	0,031
18	0,036
3	0,021

19	0,062
20	0,018
21	0,032
22	0,035
23	0,03
42	0,196
24	0,031
25	0,024
26	0,125
27	0,037
28	0,193
29	0,037
30	0,054
43	6,9
44	7
45	13
46	3,9
47	10
48	2,6
49	9,3
50	28
51	14

Пример 5: Ингибирование пролиферации клеток, опосредованное антителом к mutCALR

Чтобы проверить способность антител к mutCALR ингибировать пролиферацию клеток, сконструированные клетки Ba/F3, трансфицированные MPL и mutCALR типа 1, высевали по 5000 клеток на лунку в RPMI 1640+2% FBS, добавляли антитела, инкубировали в течение 72 часов и с последующей оценкой жизнеспособности клеток с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) и Top Count (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс) или Pherastar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия) для количественного определения люминесценции. Антитела к mutCALR ингибируют mutCALR-индуцированную пролиферацию онкогенных клеток дозозависимым образом в сконструированных клетках Ba/F3 **(Фиг. 2).**

Таблица 12. Значения IC_{50} для ингибирования пролиферации клеток, опосредованного антителом к mutCALR (сконструированные клетки Ba/F3), полученные

после высокопроизводительного первичного скрининга.

№ клона	**IC50 (мкг/мл)**
54	Н/О
38	1,9070
1	0,8345
2	0,0714
4	0,0022
5	0,0049
31	13,0100
32	0,2252
6	0,0032
53	0,3992
33	16,8800
39	0,1042
52	0,0337
7	0,0113
8	0,0067
40	0,0384
9	0,0046
10	0,0072
11	0,0104
34	0,0593
12	0,0043
13	0,0303
35	0,0880
36	0,0905
37	Н/О
14	Н/О
41	0,3420
15	0,0037
16	0,0315
17	0,0129
18	0,0090
3	0,0095

19	0,0152
20	0,0136
21	~ 0,009274
22	0,0077
23	0,0065
42	Н/О
24	0,0045
25	0,0035
26	0,1094
27	0,0040
28	0,0068
29	~ 0,002898
30	0,0113
43	1,0420
44	2,8910
45	0,6996
46	0,2779
47	0,5726
48	0,1908
49	0,2133
50	1,2120
51	0,9771
55	0,0011
68	0,0009
74	0,0010
170	0,0019
65	0,0003
124	0,0040
134	0,0036
128	0,0098
184	0,0019
188	0,0046

Н/О означает «не определено».

Пример 6: Антитело к mutCALR ингибирует пролиферацию онкогенных

клеток, индуцированную мутациями CALR как типа 1, так и типа 2.

Чтобы проверить способность антител к mutCALR ингибировать пролиферацию онкогенных клеток, вызванную мутациями CALR типа 1 и типа 2, были сконструированы клетки Ba/F3 (DSMZ) для экспрессии MPL+mutCALR типа 1 (делеция 52 п.н.; SEQ ID NO: 320) или MPL+mutCALR типа 2 (вставка 5 п.н.; SEQ ID NO:321). Клетки высевали по 5000 клеток на лунку в RPMI 1640+2% FBS, добавляли антитела, инкубировали в течение 72 часов и с последующей оценкой жизнеспособности клеток с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) и Top Count (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс) или Pherastar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия) для количественного определения люминесценции. Антитела к мутантному CALR демонстрируют способность ингибировать mutCALR-индуцированную пролиферацию онкогенных клеток, связанную с мутациями как типа 1, так и типа 2 **(Фиг. 3).**

Пример 7: Ингибирование димеризации MPL, опосредованное антителом к mutCALR

Ингибирование димеризации MPL тестировали как потенциальный механизм действия антител к mutCALR. Клетки HAP1, нокаутированные по JAK2 человека (Horizon Discovery, Ltd.), временно трансфицировали векторами, кодирующими слитые белки MPL-LgBiT и MPL-smBiT (Promega Corp.). В трансфекцию также были включены векторы, кодирующие полноразмерный JAK2 человека и полноразмерный белок ДТ или мутантный белок CALR типа 1 (полноразмерные cds, клонированные в вектор pD2529, ATUM Bio). Клетки трансфицировали в 96-луночные планшеты с использованием реагента Trans-IT 2020 (Mirus Bio LLC) с эквивалентными количествами каждой плазмиды. Затем клетки инкубировали при 37°C, 5% CO_2. Через 6 часов после трансфекции антитела разводили в питательной среде (IMDM, 10% FBS) и добавляли к клеткам в указанных концентрациях. Планшеты инкубировали в течение ночи и питательную среду заменяли на 100 мкл OPTI-MEM I, без фенолового красного, содержащую те же концентрации антител. Через 1 час при 37°C в каждую лунку добавляли 5% CO_2 и 25 мкл реагента для живых клеток NanoGlo (Promega). Планшеты возвращали в инкубатор на 30 минут, после чего люминесценцию считывали на PHERAstar FSX (BMG Labtech). Данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM (версия 7.04) и выражали в процентах ингибирования по сравнению с изотипическим контролем. Как показано на **Фиг. 4A-4G**, антитела к mutCALR (клоны 55, 65, 68, 74, 134, 184 и 188) могут ингибировать димеризацию MPL.

Аминокислотные последовательности слитых белков MPL-LgBiT и MPL-smBiT, использованных в этом примере, следующие:

MPL-smBiT

MPSWALFMVTSCLLLAPQNLAQVSSQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDE
EEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKN
VFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPR

DPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPKQTSPSREASAL
TAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFT
LDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCCPRDRYPIWENCEEEEKTNPGLQTPQFSR
CHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQ
HPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGARGGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPT
YQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWQFPAHYRRLRHA
LWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQ
MDYRRLQPSCLGTMPLSVCPPMAESGSCCTTHIANHSYLPLSYWQQPVSQGSSGGGGSG
GGGSSGVTGYRLFEEIL (SEQ ID NO:336)

MPL-LgBiT

MPSWALFMVTSCLLLAPQNLAQVSSQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDE
EEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKN
VFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPR
DPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPKQTSPSREASAL
TAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFT
LDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCCPRDRYPIWENCEEEEKTNPGLQTPQFSR
CHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQ
HPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGARGGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPT
YQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWQFPAHYRRLRHA
LWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQ
MDYRRLQPSCLGTMPLSVCPPMAESGSCCTTHIANHSYLPLSYWQQPVSQGSSGGGGSG
GGGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENAL
KIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGR
PYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS (SEQ ID NO:337)

Пример 8: Влияние антитела к mutCALR на мышей, которым инъецировали опухолевые клетки, экспрессирующие MPL-mutCALR

Чтобы проверить функциональную способность антител к mutCALR in vivo, антитела оценивали на мышиной модели опухолевого роста. Сконструированные опухолевые клетки Ba/F3, экспрессирующие MPL/mutCALR типа 1, инокулировали внутривенно мышам с иммунодефицитом NSG (NOD-*scid* IL2Rgamma^{null}, The Jackson Laboratories, Бар-Харбор, Мэн). Опухолям давали возможность расти в течение 10 дней, после чего мышей рандомизировали в группы лечения антителами или изотипическим контролем. Различные дозы антител вводили внутрибрюшинно и отслеживали рост опухоли с течением времени, оценивая наличие и количество опухолевых клеток в крови (Sysmex, Кобе, Япония). Кроме того, для оценки активности антител оценивали полную гематологию и инфильтрацию опухоли в селезенке и костном мозге. Репрезентативное исследование in vivo показано на **Фиг. 5**.

Антитела к mutCALR продлевали выживаемость мышей (**Фиг. 6**) и предотвращали спленомегалию (**Фиг. 7**), тромбоцитопению (**Фиг. 8**) и пролиферацию опухолевых клеток в крови (**Фиг. 9**).

Пример 9: Антитела к mutCALR усиливают терапевтический эффект руксолитиниба на ингибировании пролиферации онкогенных клеток, запускаемой mutCALR типа 1 или типа 2.

Чтобы проверить способность антител к mutCALR усиливать терапевтический эффект ингибитора JAK1/2 руксолитиниба, клетки Ba/F3 были сконструированы так, чтобы экспрессировать MPL+mutCALR типа 1 (делеция 52 п.н.) или MPL+mutCALR типа 2 (вставка 5 п.н.) как описано выше. Клетки высевали по 5000 клеток на лунку в RPMI 1640+2% FBS, обработанные 50 нМ руксолитиниба и/или антителами к mutCALR. Клетки инкубировали в течение 72 часов с последующей оценкой жизнеспособности клеток с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) и Top Count (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс) или Pherastar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия) для количественной оценки люминесценции. Руксолитиниб, использованный в концентрации 50 нМ, ингибировал уровень пролиферации онкогенных клеток на около 20% (пунктирная линия). Клон 6 антитела к мутантному CALR усиливал способность руксолитиниба ингибировать пролиферацию клеток в клетках, несущих мутацию CALR типа 1 (**Фиг. 10**; вверху) или типа 2 (**Фиг. 10**; внизу). Значения IC_{50} для различных клонов показаны в **Таблице 13**.

Таблица 13. Значения IC_{50} ингибирования пролиферации клеток, опосредованного антителом к mutCALR или антителом плюс руксолитиниб (сконструированные клетки Ba/F3-TPOR/mutCALR типа 1).

	Log IC50 (мкг/мл)	
№ клона	**Только антитело**	**Антитело+руксолитиниб**
6	-1,354	-4,270*
15	-1,558*	-6,186*
17	-1,585*	-4,962*
32	0,180*	-0,586*
36	-8,511	-3,880*
38	-0,035	0,542
40	-36,7	-1,595*
51	-1,585*	-4,962*
52	6,906	-0,709
53	-0,173	-0,424
74	-0,438	-1,458

*экстраполировано по аппроксимированной кривой

Пример 10: Антитела к mutCALR конкурируют с MPL in vitro за связывание с mutCALR.

Аминокислотная последовательность рекомбинантного His-метка_hMPL, использованная в этом примере, следующая:

SQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPL
SSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKNVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSII
KAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRP
HSASALDQSPCAQPTMPWQDGPKQTSPSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSE
PDGISLGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYH
SRARCCPRDRYPIWENCEEEEKTNPGLQTPQFSRCHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSY
LGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWK
VLEPPLGARGGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWHHH
HHH (SEQ ID NO:338)

Аминокислотная последовательность рекомбинантного Flag-метка_GFP_tev_hmutCALR типа 1, использованная в этом примере, следующая:

MDYKDDDDKGGVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKL
TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFK
DDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKN
GIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSKLSKDPNEKRDHM
VLLEFVTAAGITLGMDELYKENLYFQGNKGSIEGREPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESK
HKSDFGKFVLSSGKFYGDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHE
QNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINK
DIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDW
DERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKP
RQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEA
YAEEFGQETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKM
SPARPRTSCREACLQGWTEALEVLFQGPGSGAKDEL (SEQ ID NO:326)

Рекомбинантные белки His-метка_hMPL и рекомбинантные Flag-метка_GFP_tev_hmutCALR типа 1 (80 нМ MPL+5 нМ mutCALR) инкубировали в буфере для анализа (HEPES, pH 7,5, 50 нМ; Prionex 0,05%; NaCl 100 нМ; Pluoronic F-127 0,01%; $CaCl_2$ 1 мМ; MgCl2 1 мМ; DTT) в течение 1 часа при комнатной температуре, чтобы обеспечить образование комплекса mutCALR/MPL. В 384-луночном планшете 5 мкл антител к mutCALR 6 и 32, нефункционального антитела к CAL2 (Dianova) или немеченого mutCALR (конкурента) инкубировали с 5 мкл белковой смеси mutCALR/MPL в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли раствор для обнаружения HTRF (2 нМ меченного европием антитела к FLAG и 100 нМ антитела к 6xHis, конъюгированного с APC SureLight®) и планшет считывали на BMG PHERAstar FSX с использованием протокола кинетики связывания на основе HTRF, получая показания каждые 15 минут в течение всего 120 минут. Данные показали, что равновесие связывания достигалось через 90 минут, и для анализа использовали значения коэффициента HTRF для 90-минутной точки времени. Из коэффициента HTRF из каждой тестируемой лунки, содержащей раствор FLAG-GFP-tev-mutCALR+MPL-6xHis, вычитали фон с использованием контрольной лунки (MPL_His-метка не включали). Значения процента от контроля получали путем деления коэффициентов HTRF с вычитанием фона для каждой

тестируемой лунки на контрольную лунку с буфером в том же ряду планшета. Данные показывают, что немеченный mutCALR конкурирует с FLAG-метка_mutCALR за связывание с MPL (положительный контроль), в то время как изотип не мешает взаимодействию mutCALR/MPL (отрицательный контроль). В то время как нефункциональное антитело к CAL2 демонстрировало некоторое ингибирование сигнала при высоких концентрациях (> 100 нМ), антитела к mutCALR 6 и 32 полностью ингибировали взаимодействие MPL и mutCALR, указывая на то, что антитела к mutCALR конкурируют с MPL за связывание с mutCALR (**Фиг. 11**).

Пример 11: Структурное определение Fab-фрагмента антитела к mutCALR, связанного с 21-мерным пептидом mutCALR

Для Примеров 11 и 12 и **Фиг. 12, 13, 14, 15, 16 и 17** использовали схему нумерации CCG от MOE (Molecular Operating Environment, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2021) для определений CDR и нумерации последовательностей антител.

Fab-часть антитела к mutCALR (клон 55; также называемый антителом 55) экспрессировали и очищали следующим образом:

Fab-часть антитела 55 экспрессировали в клетках Expi293F (Thermo Fisher, кат. № A14635) путем временной трансфекции в течение 5 дней. Fab очищали из осветленных супернатантов путем связывания с аффинной матрицей CaptureSelect CH1-XL (ThermoFisher), промывания буфером PBS и элюирования 50 мМ ацетата натрия, pH 4,0. После элюирования для Fab выполняли замену буфера на PBS и концентрировали с использованием центробежного фильтрующего устройства Ultra-15, MWCO 10 кДа (Amicon), а затем хранили при -80°C.

Последовательности:

Тяжелая цепь Fab:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFD PDDGETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELRSLTSEDTALYFCATSPGYDFFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO:327)

Легкая цепь Fab:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSN RPSGVSNRFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)

Кристаллизацию проводили следующим образом:

Fab: Fab-часть антитела 55 концентрировали до концентрации 10 мг/мл в буфере TBS. Планшеты для кристаллизации на разреженной матрице устанавливали с использованием автоматического манипулятора для кристаллизации NT8 (Formulatrix, Бедфорд, Массачусетс). Для установки использовали капли, содержащие 200 нл (Fab-

фрагмент) + 200 нл (резервуар), и инкубировали планшеты при 4°C, 13°C и 20°C. Кристаллы Fab-части антитела 55 появлялись в условиях C10 JCSG Top96 Screen (0,1 M HEPES, pH 7,5, 20% (мас./об.) ПЭГ 8000 (Rigaku, остров Бейнбридж, Вашингтон) после пяти дней инкубации при 4°C.

Fab-пептид mutCALR: Fab-часть антитела 55 смешивали с пептидом mutCALR (ацетил-DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR-NH_2; SEQ ID NO:339) в молярном избытке в соотношении 1:1,5, а затем концентрировали до конечной концентрации 35 мг/мл. Планшеты для кристаллизации на разреженной матрице устанавливали с использованием автоматического манипулятора для кристаллизации NT8 (Formulatrix, Бедфорд, Массачусетс). Для установки использовали капли, содержащие 200 нл (Fab плюс пептид mutCALR) + 200 нл (резервуар), и инкубировали планшеты при 4°C, 13°C и 20°C. Исходные кристаллы выросли в условиях C7 JCSG Top96 Screen (Rigaku, остров Бейнбридж, Вашингтон) после 3 дней инкубации при 4°C. Эти исходные условия роста были дополнительно доведены, что привело к образованию кристаллов, связанных с пептидом mutCALR. Конечными условиями для Fab-пептид mutCALR были 0,1 M бицина, pH 7,94, 19% мас./об. ПЭГ 6000. Эти кристаллы вырастали примерно за пять дней.

Все кристаллы были быстро охлаждены в жидком азоте для получения рентгенографических данных.

Получение, обработка и уточнение данных осуществлялись следующим образом:

Данные дифракции были получены при 100K с использованием синхротронного излучения в усовершенствованном источнике фотонов (канал 17-ID IMCA-CAT). Индексирование, интегрирование и масштабирование дифракционных данных выполняли с помощью пакета AutoPROC. Статистика сбора данных, этапы и уточнения приведены в **Таблице 14**.

Для данных Fab-Apo использовали MoRda (Keegan and Winn. (2007) Acta Cryst. D63, 447-57; Keegan et al. (2018) Acta Cryst. D74, 167-82; и Winn et al. (2011) Acta. Cryst. D67, 235-42) для размещения двух копий Fab-фрагмента в качестве матрицы (PDB ID: 5AZE). Для данных Fab-пептид mutCALR использовался Phaser для размещения фрагментов модели Fab-Apo, и были выполнены последующие этапы ручного построения модели, в результате чего была получена модель, содержащая два Fab и 3 пептида. Для обоих наборов данных последующие циклы модификации плотности, построения и уточнения модели проводили с использованием Refmac (Murshudov et al. (1997) Acta Cryst. D53, 240-255), Coot (Emsley et al. (2010) Acta Crystallographica Section D - Biological Crystallography, 66, 486-501) и Phenix (Liebschner et al. (2019) Acta Cryst. (2019). D75, 861-77) до тех пор, пока структуры не сходились при приемлемых значениях R-work и R-free (**Таблица 14**). Окончательные модели были проанализированы на предмет удовлетворительной стереохимии, геометрии и индексов перекрывания с использованием MolProbity (**Таблица 14**).

Полученные результаты:

Структура Fab-Apo определена до 2,9 Å и состоит из остатков легких цепей 2-213 и

тяжелых цепей 2-219 (2 Fab) и имеет хорошую электронную плотность по всей длине, за исключением остатков цепи L: Asp28-Tyr34, цепи H: Ser99-Gly101, Lys134-Gly139, цепи M: Gly24-Tyr34, цепи I: Ser133-Gly138, которые не моделируются из-за слабой электронной плотности. Структура была уточнена до R-work/R-free 23% и 30%, соответственно, и она имеет хорошую стереохимию с 4 полными маргинальными остатками по карте Рамачандрана, что приемлемо для этого разрешения (48$^{-й}$ процентиль для этого диапазона остатков, **Таблица 14**).

Структура Fab-пептид mutCALR определена до 3,2 Å. Две легкие цепи состоят из остатков цепи L: 2-215, цепи M: 2-216; и две тяжелые цепи H:2-219 и I:2-185. В асимметричной единице находятся два Fab и два пептида. Модель имеет хорошую электронную плотность во всем, за исключением следующих остатков: цепь H, Ser132-Gly139; цепь M, Thr25-Gly31; и цепь I, Ala130-Ala142, которые не моделируются из-за слабой электронной плотности. Структура была уточнена до R-work/R-free 23% и 32%, соответственно, и она имеет хорошую стереохимию с 7 полными маргинальными остатками по карте Рамачандрана, что приемлемо для этого разрешения (56-й процентиль для этого диапазона остатков, **Таблица 14**).

Таблица 14. Статистика сбора данных, поэтапность и уточнение.

	Фрагмент Fab	**Фрагмент Fab: пептид CalR**
Диапазон разрешения	54,52-2,9 (3,004-2,9)	58,3-3,2 (3,314-3,2)
Пространственная группа	P 1 21 1	P 21 21 21
Элементарная ячейка	79,921 51,61 109,702 90 96,306 90	40,646 121,228 199,482 90 90 90
Общее количество отражений	38451 (3220)	32029 (2718)
Количество уникальных отражений	19565 (1638)	16045 (1359)
Множественность	2,0 (2,0)	2,0 (2,0)
Полнота (%)	97,16 (82,11)	93,80 (82,11)
Среднее I/сигма(I)	7,97 (2,29)	13,31 (6,61)
B-фактор Уилсона	36,39	39,75
R-merge	0,08796 (0,3616)	0,05226 (0,1321)
R-meas	0,1244 (0,5113)	0,0739 (0,1868)
R-pim	0,08796 (0,3616)	0,05226 (0,1321)
CC1/2	0,983 (0,677)	0,992 (0,929)
CC*	0,996 (0,899)	0,998 (0,981)
Отражения, используемые при	19559 (1638)	16040 (1359)

уточнении		
Отражения, используемые для R-free	1652 (138)	786 (61)
R-work	0,2301 (0,2879)	0,2288 (0,2838)
R-free	0,3032 (0,3904)	0,3174 (0,3856)
CC(work)	0,905 (0,757)	0,899 (0,803)
CC(free)	0,776 (0,542)	0,771 (0,623)
Количество неводородных атомов	5916	6101
макромолекулы	5916	6101
Белковые остатки	825	824
RMS(связей)	0,010	0,012
RMS(углов)	1,38	1,41
процент остатков в предпочитаемой области по карте Рамачандрана (%)	95,79	91,17
процент остатков в разрешенной области по карте Рамачандрана (%)	3,72	7,96
Выбросы по Рамачандрану (%)	0,50	0,87
Выбросы ротамеров (%)	0	0
Индекс перекрывания	9,83	14,96
Средний B-фактор	29,20	30,27
макромолекулы	29,20	30,27

Как показано на **Фиг. 12A**, асимметричная единица кристаллической структуры включает одну молекулу Fab, связанную с двумя пептидами mutCALR (называемыми CalR1 и CalR2). Структура включает 2 легкие цепи (показаны белым), 2 тяжелые цепи (показаны черным) и 2 идентичных пептида, представляющих часть C-концевого домена мутантного CALR (CalR1, серый, и CalR2, белый). Fab связывается с двумя пептидами mutCALR в двух различных подтверждениях связывания (**Фиг. 12A**). Для ясности отображаются только Fv-области Fab.

На **Фиг. 12B** показан состав петель CDR (L1, L2, L3, H1, H2 и H3), аминокислотный состав и длина Fab. Прогнозирования CDR выполняют с использованием схемы CCG в MOE (Molecular Operating Environment). Аминокислоты, выделенные ***жирным шрифтом/курсивом***, отмечены значительным вкладом в связывание пептида CalR1, как подробно показано на **Фиг. 13B-13C**. Аминокислоты, выделенные **жирным**

шрифтом/курсивом, отмечены значительным вкладом в связывание пептида CalR2, как подробно показано на **Фиг. 14B-14C**. Аминокислоты, обозначенные звездочкой, способствуют связыванию как CalR1, так и CalR2. На **Фиг. 12C** показано расположение CalR1 (серый) и CalR2 (белый) в области CDR Fab1 (вверху), а также расположение петель CDR (L1, L2, L3, H1, H2 и H3) и ориентация CalR1 (серый) и CalR2 (белый) в области CDR Fab1 (внизу).

На Фиг. 13A-13B показаны остатки, участвующие в связывании Fab с CalR1. Увеличенное изображение выбранных взаимодействующих остатков CalR1-Fab1 показано на **Фиг. 13B**. **На Фиг. 13C** представлены подробности выбранных взаимодействующих остатков CalR1-Fab1, показанных на **Фиг. 13B**. **Фиг. 14A-14B** показывает остатки, участвующие в связывании Fab с CalR2. Увеличенное изображение выбранных взаимодействующих остатков CalR2-Fab1 показано на **Фиг. 14B**. **Фиг. 14C** предоставляет подробную информацию о выбранных взаимодействующих остатках CalR2-Fab1, показанных на **Фиг. 14B**. На **Фиг. 13A-13C** и **Фиг. 14A-14C**, остатки были выбраны на основе расстояния и типа взаимодействия, определенного с помощью MOE (Molecular Operating Environment). Остатки тяжелой цепи показаны черным цветом, а остатки легкой цепи показаны белым. Расстояния в ангстремах показаны пунктирными линиями. Взаимодействующие остатки показаны в виде палочек и рассчитаны с использованием скрипта InterfaceResidues.py и Pymol (protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/supracryst/suzuki/jpxtal/Katsutani/en/interface.php).

На Фиг. 15 показана последовательность мутантного пептида CALR со связывающими остатками конформации CalR1 (вверху) и связывающими остатками конформации CalR2 (внизу), выделенными серым цветом.

Пример 12: Структурное определение Fab-фрагмента из антитела к mutCALR, связанного с 31-мерным мутантным пептидом CalR типа 1

Fab-фрагмент, имеющий последовательности, показанные ниже, очищали, как описано выше для Примера 11.

Последовательности:

Тяжелая цепь Fab

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFD PDDAETMYAEKFQGRLTVTEDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFCATSPGYDFFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO:330)

Легкая цепь Fab

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCTGTSSDVGGYNYVSWYQQKPGQAPVLVVYEVS NRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)

31-мерный пептид mutCALR:

H-DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRRTRRKMRRKMS-OH (SEQ ID NO:340)

Кристаллизацию проводили следующим образом: рекомбинантный Fab-фрагмент смешивали с 31-мерным пептидом в молярном избытке в соотношении 1:3, а затем концентрировали до конечной концентрации 21 мг/мл. Планшеты для кристаллизации на разреженной матрице устанавливали с использованием автоматического манипулятора для кристаллизации NT8 (Formulatrix, Бедфорд, Массачусетс). Для установки использовали капли, содержащие 200 нл (фрагмент-Fab плюс пептид CalR) + 200 нл (резервуар), и инкубировали планшеты при 4°C, 13°C и 20°C. Кристаллы выросли из условия E7 экрана JCSG Top96 (Rigaku, остров Бейнбридж, Вашингтон) после одного дня инкубации при 20°C. Конечным кристаллическим условием комплекса антитело X:31-мерный пептид было ТРИС 0,1 М, pH 8,5, полиэтиленгликоль 400, 40% об./об., и 0,2 М сульфата лития.

Все кристаллы были быстро охлаждены в жидком азоте для получения рентгенографических данных.

Сбор, обработка и уточнение данных выполняли следующим образом: дифракционные данные собирали при 100 K и (λ=0,9201 Å) с помощью детектора Eiger 9M с использованием синхротронного излучения на канале 17-ID-1 в Центре биомолекулярных структур Национального ускорителя для получения синхротронного излучения II, Брукхейвен, Нью-Йорк, США. Было собрано 1800 изображений с поворотом каждого изображения на 0,1°. Индексирование, интегрирование и масштабирование дифракционных данных выполняли с использованием Fast_dp. Статистика сбора данных, этапы и уточнения приведены в **Таблице 15**.

Для данных Fab-фрагмент-31-мерный пептид использовали Phaser для размещения фрагментов модели Fab-фрагмента и выполняли последующие этапы ручного построения модели, в результате чего была получена модель, содержащая 1 Fab и 1 пептид. Последующие циклы изменения плотности, построения и уточнения модели проводили с использованием Refmac, Coot и Phenix до тех пор, пока структура не сходилась при приемлемых значениях R-work и R-free (**Таблица 15**). Окончательная модель была проанализирована на предмет удовлетворительной стереохимии, геометрии и индексов перекрывания с использованием MolProbity (**Таблица 15**).

Таблица 15. Статистика сбора данных, поэтапность и уточнение.

	Fab-фрагмент:пептид CalR (31-мерный)
Диапазон разрешения	29,62-2,04 (2,113-2,04)
Пространственная группа	C 1 2 1
Элементарная ячейка	105,37 71,477 92,347 90 105,807 90
Общее количество отражений	82513 (8206)
Количество уникальных отражений	42070 (4190)
Множественность	2,0 (2,0)
Полнота (%)	99,76 (99,90)

Среднее I/сигма(I)	10,09 (1,61)
B-фактор Уилсона	38,61
R-merge	0,04238 (0,4129)
R-meas	0,05993 (0,584)
R-pim	0,04238 (0,4129)
CC1/2	0,997 (0,679)
CC*	0,999 (0,899)
Отражения, используемые при уточнении	42064 (4190)
Отражения, используемые для R-free	1995 (198)
R-work	0,2017 (0,2759)
R-free	0,2262 (0,3079)
CC(work)	0,957 (0,789)
CC(free)	0,949 (0,760)
Количество неводородных атомов	3690
макромолекулы	3440
лиганды	38
Растворитель	212
Белковые остатки	464
RMS(связей)	0,008
RMS(углов)	1,13
процент остатков в предпочитаемой области по карте Рамачандрана (%)	95,18
процент остатков в разрешенной области по карте Рамачандрана (%)	4,39
Выбросы по Рамачандрану (%)	0,44
Выбросы ротамеров (%)	0
Индекс перекрывания	5,02
Средний B-фактор	47,84
макромолекулы	47,77

Полученные результаты:

Структуру Fab-фрагмент-31-мерный пептид mutCalR определяли при 2,0 Å с пространственной группой C 1 2 1. Каждая асимметричная единица содержит одну молекулу Fab и одну 31-мерную пептидную молекулу. Молекула Fab состоит из легкой цепи, цепь L: 2-215, и тяжелой цепи, цепь H: 1-221. Модель имеет четко определенную

электронную плотность повсюду, за исключением следующих остатков: Цепь H, Gly42-Lys43, которые не моделируются из-за слабой электронной плотности. Структура была уточнена до R-work/R-free 20,1% и 22,6%, соответственно, и она имеет хорошую стереохимию с двумя выбросами по Рамачандрану.

На **Фиг.16A** показаны виды структуры белка в асимметричной единице. Асимметричная единица состоит из 1 легкой цепи, 1 тяжелой цепи из Fab-фрагмента и 31-аминокислотного пептида из мутантного CalR типа 1. На **Фиг. 16B** показано увеличенное изображение области CDR и мутантного пептида CalR. Константные области Fab исключены для ясности. На **Фиг. 16C** показан состав CDR Fab-фрагмента. **Жирным шрифтом** обозначены аминокислоты, которые способствуют распознаванию эпитопа в мутантном CalR. Схему нумерации CCG использовали для определения CDR в MOE (*Molecular Operating Environment*, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2021).

На Фиг. 17A показана иллюстрация взаимодействующих остатков, расположенных в областях CDR тяжелой цепи и легкой цепи. **На Фиг. 17B** показаны выбранные остатки для анализа взаимодействия между антителом и антигеном CalR31 (31-мерный мутантный пептид CalR). Остатки выбраны на основе расстояния и типа взаимодействия, определяемого с помощью MOE (Molecular Operating Environment, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2021). Боковая цепь остатков показана в виде палочек с нумерацией, взятой из схемы CCG в MOE. **На Фиг. 17C** показаны результаты детального анализа взаимодействия между CalR31 и CDR антитела. Расстояние между взаимодействующими парами рассчитывали в MOE. Расстояния в ангстремах показаны пунктирными линиями.

Пример 13: Эффективность антитела к mutCALR на мышиной модели эссенциальной тромбоцитемии

Чтобы проверить терапевтический потенциал антител к mutCALR *in vivo*, антитело оценивали на мышиной модели эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). В этой мышиной модели условный аллель, который экспрессирует белок mutCALR с С-концевой последовательностью (DEL52), идентичной той, которая обнаружена у пациентов с MPN, был вставлен в последовательность CALR мыши. У сконструированных мышей (CALRdel/del) развивается ЭТ-подобное заболевание с выраженным тромбоцитозом, спленомегалией и аномальным мегакариоцитозом (Li et. al. Blood 2018; 131:649). Экспрессию mutCALR у сконструированных мышей индуцировали внутрибрюшинными инъекциями полиинозиновой:полицитидиловой кислоты (поли I:C) (250 мкг/доза; через день, всего 3 инъекции). Лечение начиналось через 19 недель после индукции поли I:C и включало внутривенные инъекции антитела к mutCALR (клон 74) в дозе 50 мг/кг один раз в неделю в течение в общей сложности 4 недель. Фенотип ЭТ подтверждали путем оценки количества тромбоцитов в крови (Sysmex, Кобе, Япония), размера селезенки и гистологии костного мозга. Репрезентативное исследование показано на **Фиг. 18A-18C**.

Антитело к mutCALR восстанавливало нормальное количество тромбоцитов (**Фиг.**

18A), объем селезенки (**Фиг. 18B**) и среду клеток костного мозга (**Фиг. 18C**).

В совокупности эти результаты демонстрируют эффективность антител к mutCALR при лечении ЭТ.

Пример 14: Эффективность антитела к mutCALR в первичных клетках пациента

Клетки $CD34^+$, выделенные от пациентов с MPN, несущих мутацию CALR, использовали для характеристики способности антитела к mutCALR ингибировать онкогенную функцию, обусловленную mutCALR. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из неидентифицированных образцов крови пациентов с MPN с помощью экстракции в градиенте фиколла (Fisher Scientific), а клетки $CD34^+$ обогащали с помощью магнитного обогащения (MilteNY Biotec). Клетки $CD34^+$ культивировали в течение семи дней в среде SFEM-II (STEMCELL Technologies), содержащей hSCF, hFLT3L, TPO, LDL2698, SR1 и UM171.

Затем клетки CD34+ (50 000 клеток/лунку) помещали в 96-луночные планшеты и обрабатывали антителом mutCALR или изотипического контроля в течение 2 часов. После обработки планшеты центрифугировали, супернатант аспирировали и затем промывали PBS. После центрифугирования клеточные осадки лизировали с использованием лизирующего буфера (Cell Signaling Technologies), дополненного 1x коктейлем ингибиторов протеазы и фосфатазы HaltTM (Thermo Fisher Scientific). Лизаты добавляли к набору лизатов цельных клеток Phospho (Tyr694)/Total STAT5a, b (Meso Scale Diagnostics), а затем количественно определяли уровни фосфо-STAT5 с использованием Meso Sector S 600 (Meso Scale Diagnostics). Клон 74 избирательно ингибировал pSTAT5 в клетках CD34+, несущих mutCALR, дозозависимым образом, в то время как изотипический контроль (IgG) в дозе 10 мкг/мл не оказывал влияния на клетки $CD34^+$. Более того, pSTAT5 не ингибировался в клетках CD34+, несущих мутацию V617F JAK2 (**Фиг. 19A**).

Чтобы оценить способность антител ингибировать онкогенную функцию mutCALR и несбалансированную пролиферацию мегакариоцитов, клетки $CD34^+$ (50 000 клеток/лунку) добавляли в 12-луночный планшет с SFEM-II, дополненной hSCF, hGCSF, hIL3 и hIL6, и обрабатывали антителом к mutCALR или изотипическим контролем в течение 6 дней. Клетки окрашивали и анализировали с помощью проточной цитометрии (анализатор LSRFortessa™ X-20, BD Biosciences). Использовали следующие антитела: антитело к CD38 человека, конъюгированное с APC (BioLegend), коктейль антител, конъюгированных с FITC, к группе клеток человека (BioLegend), антитело к CD34 человека, конъюгированное с PE/Cyanine7 (BioLegend), антитело к CD41 человека, конъюгированное с PE (BioLegend), мышиное антитело к CD42b человека, конъюгированное с APC (BD Pharmingen). Мегакариоциты были идентифицированы как клетки $CD41^+$ $CD42b^+$. Антитела к mutCALR (клоны 74 и 65) избирательно предотвращали дифференциацию клеток $mutCALR^+$ $CD34^+$ в зрелые мегакариоциты дозозависимым образом, тогда как изотипический контроль (IgG) не оказывал влияния на эту популяцию. Репрезентативный эксперимент показан на **Фиг. 19B**.

В другом эксперименте клетки $CD34^+$, описанные выше, добавляли в количестве 50 000 клеток на лунку в 12-луночный планшет, содержащий 2,0 мл культуральной среды с указанными концентрациями клона 74 или изотипического контроля. Продолжительность обработки составила 12 часов. Через 12 часов клетки собирали, промывали и лизировали с использованием лизирующего буфера (Cell Signaling Technologies), дополненного 1x коктейлем ингибиторов протеазы и фосфатазы Halt™ (Thermo Fisher Scientific). Образцы белка (6 мкг) разделяли в предварительно отлитых гелях 4-12% Трис-глицина (Thermo Fisher Scientific) и переносили на нитроцеллюлозные мембраны с использованием системы сухого блоттинга iBlot 2 и Трансфер-стеков iBlot™ 2 (Thermo Fisher Scientific). Нитроцеллюлозные мембраны блокировали с помощью StartingBlock (Thermo Fisher Scientific) на один час и зондировали антителами для обнаружения pSTAT5 (передача клеточных сигналов), STAT5 (передача клеточных сигналов), pSTAT3 (передача клеточных сигналов), STAT3 (передача клеточных сигналов) и β-актина (передача клеточных сигналов). Детекцию осуществляли с использованием вторичного кроличьего антитела, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP) (Cell Signaling) и хемилюминесцентного субстрата для HRP (Thermo Scientific). Клон 74 избирательно ингибировал pSTAT3 и pSTAT5 в клетках CD34+, несущих mutCALR, дозозависимым образом, в то время как изотипический контроль (IgG) в дозе 10 мкг/мл не оказывал влияния на клетки $CD34^+$ (**Фиг. 19C**).

В другом эксперименте клон 74 и руксолитиниб скомбинировали, чтобы определить влияние совместного лечения на мегакариопоэз, продуцируемый $CD34^+$ клетками пуповинной крови человека (клетки ДТ), или пациента с MPN с mutCALR (клетки mutCALR). После шести дней культивирования 25 нМ руксолитиниба в отдельности не влияло на частоту мегакариоцитов, продуцируемых клетками $CD34^+$ ДТ или mutCALR. Напротив, 25 мкг/мл только клона 74 избирательно снижали продукцию мегакариоцитов из клеток $mutCALR^+$ $CD34^+$, но не из клеток $CD34^+$ ДТ. Кроме того, комбинация 25 нМ руксолитиниба и 25 мкг/мл клона 74 привела к дальнейшему истощению патогенных мегакариоцитов, продуцируемых клетками $mutCALR^+$ $CD34^+$ (**Фиг. 19D**).

В совокупности эти результаты демонстрируют способность антител к mutCALR ингибировать обусловленные mutCALR онкогенные функции в клетках пациентов с MPN.

Пример 15: Влияние антитела к mutCALR на клеточный цикл

Сконструированные клетки BaF3 (10 000 клеток/лунку) добавляли в 12-луночный планшет, содержащий 2,0 мл культуральной среды с серийно разведенными антителами. Продолжительность обработки составила 24 часа. После 22 часов инкубации клетки Ba/F3 импульсно метили BrdU в течение 2 часов. Через 24 часа клетки Ba/F3 собирали, промывали PBS и инкубировали с буфером BD Cytofix/Cytoperm в течение 20 минут на льду. Затем клетки промывали буфером BD Perm/Wash, осадки клеток ресуспендировали в 100 мкл буфера BD Cytoperm и буфера для пермеабилизации, и инкубировали на льду в течение 10 минут. Затем клетки промывали и ресуспендировали в 100 мкл буфера BD

Cytofix/Cytoperm и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Клетки промывали и обрабатывали 100 мкл раствора ДНКазы 300 мкг/мл, инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем промывали и ресуспендировали в 50 мкл буфера BD Perm/Wash, содержащего антитела к BrdU, конъюгированные с APC, в течение 20 минут в темноте при комнатной температуре. После дополнительной промывки клетки ресуспендировали в PBS, содержащем 2% FBS и 7-AAD, и анализировали профили клеточного цикла на анализаторе LSRFortessa™ X-20 (BD Biosciences). Клон 74 был подвергнут скринингу для определения его влияния на клеточный цикл с использованием клеток BaF3 ДТ или Ba/F3-TPOR/mutCALR типа 1. Клон 74 селективно индуцировал апоптоз в клетках BaF3, несущих mutCALR, дозозависимым образом, тогда как изотипический контроль (IgG) не оказал никакого влияния на эти клетки. Напротив, клон 74 не влиял на профили клеточного цикла клеток BaF3 ДТ (**Фиг. 20**).

Пример 16: Активность антитела к mutCALR

Связывание различных антител к mutCALR с клетками по сравнению с клоном 4 оценивали с использованием сконструированных клеток BaF3, стабильно экспрессирующих MPL человека и mutCALR человека типа 1. Антитела, использованные в этом эксперименте, были получены коммерчески (AB1: антитело к CAL2, Dianova) или синтезированы из последовательностей, найденных в литературе (AB2: антитело к mutCALR, включая области VH и VL антитела B3 из WO2020175689, слитые с константными областями человека; AB3: антитело к mutCALR, включающее область VH BJ095 и область VL BJ097 из WO2019178362, слитое с константными областями человека, и AB4: антитело к mutCALR, включающее области VH и VL антитела 8B2-H6 из WO2016087514, слитые с константными областями человека).

Последовательности:

Тяжелая цепь AB2:

QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNFIHWIKQQPGNGLEWIGWIFPGD
GDTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGNYNYEYFDYWGQG
VMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:341)

Легкая цепь AB2:

DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEDIYSYLAWYQQKPGKSPQLLIFAANRLQD
GVPSRFSGSGSGTQFSLKISGMQPEDEGDYFCLQGSKFPYTFGPGTKLELNRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 342)

Тяжелая цепь AB3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYIHWVRQAPGQGLEWIGYISA
YNGASSYNQKFKGRATFTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASSMDYWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:343)

* Легкая цепь AB3:

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPKRLIYL
VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCWQGTHFPYTFGQGTKLIEKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:344)

*При синтезе последовательности VL на конце вариабельной области произошла транспозиция EI→IE; в противном случае последовательность VL идентична области VL BJ097.

Тяжелая цепь AB4:

EVQLKQSGPELVKTGASVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQSHGKSLEWIGYISCYN
GASSYNQKFKGKATFTVDTSSSTAYMQFNSLTSGDSAVYYCASSMDYWGQGTSVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:345)

Легкая цепь AB4:

DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLV
SKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYHCWQGTHFPYTFGGGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:346)

Примерно 200 000 клеток/лунку добавляли в 96-луночные планшеты и окрашивали указанной концентрацией антител в течение 30 минут на льду. Затем клетки промывали и окрашивали козьими античеловеческими вторичными антителами, конъюгированными с R-фикоэритрином (R-PE) (Jackson Immuno Research Laboratories), в течение 30 минут на льду. Затем клетки снова промывали и анализировали методом проточной цитометрии. Средняя геометрическая интенсивность флуоресценции (GMFI) клеточного связывания была построена с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7.04). Как показано на **Фиг. 21A**, антитела к мутантному CALR демонстрируют разные уровни связывания с клетками, экспрессирующими мутантный CALR.

Была протестирована способность пяти показанных в данном документе антител

ингибировать пролиферацию клеток. Ингибирование пролиферации клеток оценивали с использованием сконструированных клеток BaF3, экспрессирующих MPL/mutCALR типа 1. Клетки высевали по 5000 клеток на лунку в RPMI 1640+2% FBS, добавляли антитела и инкубировали в течение 72 часов с последующей оценкой жизнеспособности клеток с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) и Top Count (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс) или Pherastar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия) для количественного определения люминесценции. Как показано на **Фиг. 21B**, среди антител, которые, как показано, связывают мутантный CALR, только клон 4 способен существенно ингибировать пролиферацию клеток. Данные, показанные на **Фиг. 21A** и **21B** были составлены на основе различных экспериментов.

Способность других антител по настоящему изобретению ингибировать пролиферацию клеток по сравнению с AB1, AB2, AB3 и AB4 тестировали таким же образом, как описано выше. Идентифицированные клоны антител к mutCALR, перечисленные ниже, ингибировали mutCALR-индуцированную пролиферацию онкогенных клеток дозозависимым образом, в то время как AB1, AB2, AB3 и AB4 не проявляли функциональной активности. Значения IC_{50} показаны в **Таблице 16**.

Таблица 16. Значения IC_{50} для ингибирования пролиферации клеток, опосредованного антителом к mutCALR

№ клона	**IC50 (мкг/мл)**
53	9,5
39	21
35	2,18
36	0,98
41	3,98
4	0,10
51	10
37	0,201
AB1	>60
AB2	>60
AB3	>60
AB4	>60

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Необходимо понимать, что хотя данное изобретение было изложено в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в рамках объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5$, где X_1 представляет собой S, E или D; где X_2 представляет собой Y, L или S; где X_3 представляет собой A, S или F; где X_4 представляет собой I или M; и где X_5 представляет собой S, Q или H;

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO: 97), где X_6 представляет собой L или G; где X_7 представляет собой V, F или I; где X_8 представляет собой D или I; где X_9 представляет собой E, D или I; где X_{10} представляет собой D, G, F, A, S или E; где X_{11} представляет собой G или A; где X_{12} представляет собой E или T; где X_{13} представляет собой T или A; где X_{14} представляет собой I, M или H; где X_{15} представляет собой E или Q; где X_{16} представляет собой K или R; где X_{17} представляет собой F или L; и где X_{18} представляет собой R или Q;

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO: 98), где X_{19} представляет собой P, E или отсутствует; где X_{20} представляет собой G, E или отсутствует; где X_{21} представляет собой G, W, S или отсутствует; где X_{22} представляет собой I, D, S, P или отсутствует; где X_{23} представляет собой S, L, I, T, G или отсутствует; где X_{24} представляет собой P, T, Q, I, D, R или отсутствует; где X_{25} представляет собой G, D или отсутствует; где X_{26} представляет собой E, Y, P, L, D или S; где X_{27} представляет собой E, D, A или G; где X_{28} представляет собой S, F, A, E, Y или W; где X_{29} представляет собой Y или F; где X_{30} представляет собой G, D или W; где X_{31} представляет собой P, Y, I или H; где X_{32} представляет собой Y или отсутствует; где X_{33} представляет собой Y или отсутствует; где X_{34} представляет собой Y или отсутствует; где X_{35} представляет собой G или отсутствует; где X_{36} представляет собой M или отсутствует; где X_{37} представляет собой D или отсутствует; где X_{38} представляет собой V или отсутствует;

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO: 99), где X_{39} представляет собой T, A или отсутствует; где X_{40} представляет собой G или отсутствует; где X_{41} представляет собой Q, G, V, T или S; где X_{42} представляет собой A, G, S или N; где X_{43} представляет собой S, N, D, T или Y; где X_{44} представляет собой Q, Y, N, D, S или K; где X_{45} представляет собой D, I, F, V, S или T; где X_{46} представляет собой N или отсутствует; где X_{47} представляет собой I или отсутствует; где X_{48} представляет собой I, G или R; где X_{49} представляет собой S, G, A, D, I, R или T; где X_{50} представляет собой Y или

отсутствует; где X_{51} представляет собой N, K, I или E; где X_{52} представляет собой Y, S, N, D, H, F, R или G; где X_{53} представляет собой L или V; и где X_{54} представляет собой N, H, S, D или F;

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$, где X_{55} представляет собой T, D, E, Q или R; где X_{56} представляет собой A, D, V или N; где X_{57} представляет собой S, G, N или R; где X_{58} представляет собой I, N, D или K; где X_{59} представляет собой L, R или W; где X_{60} представляет собой E или P; и где X_{61} представляет собой S, T или L;

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$, где X_{62} представляет собой Q, S, C или G; где X_{63} представляет собой Q, V, S, T или A; где X_{64} представляет собой Q, L, W или Y; где X_{65} представляет собой Q, N, D, I, T, A или G; где X_{66} представляет собой S, P, G, N или A; где X_{67} представляет собой N, Y, I, S, N, L или D; где X_{68} представляет собой E, P, S, I, N, H, L или T; где X_{69} представляет собой D, T, S или отсутствует; где X_{70} представляет собой P, H, L, R, F, A, Q или отсутствует; где X_{71} представляет собой W, L, V, Y, S, A или E; и где X_{72} представляет собой T, V или I.

2. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-6;

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 7-17 и 92-95;

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 18-25;

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26-52 или 118;

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 53-68; и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 69-91.

3. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что каждая из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответствует CDR VH, представленным в Таблицах 1-2 для одного клона, выбранного из группы, состоящей из клонов 1-53 и 55-215, и что каждая из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствует CDR VL, представленным в Таблицах 1-2 для одного клона, выбранного из группы, состоящей из клонов 1-53 и 55-215.

4. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и CDR3 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH

содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH

содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и CDR3 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH

содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72;

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; или

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329; CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71.

5. Антитело по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что:

VH по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 165-181 и 183-208; и

VL по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 264-304 и 306-318.

6. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что

VH содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 165-181 и 183-208; и

VL содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 264-304 и 306-318.

7. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 264;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 274;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 276;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 278;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 284;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 288;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 290;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 298;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 300;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 302;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 304;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 306;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 310;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 312;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 314;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 316;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318;

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318; или

VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

8. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

9. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

10. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279.

11. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268.

12. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

13. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

14. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315.

15. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277.

16. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317.

17. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318.

18. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, а VL содержит аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 318.

19. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что антитело содержит:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 119-135 и 137-164; и

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 209-249 и 251-263.

20. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что антитело содержит:

тяжелую цепь и легкую цепь, каждая из которых соответствует тяжелой цепи и легкой цепи, представленным в Таблицах 4-5 для одного клона, выбранного из группы, состоящей из клонов 1-53 и 55-215.

21. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213.

22. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222.

23. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 224.

24. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213.

25. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

26. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

27. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

28. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222.

29. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 262.

30. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263.

31. Антитело по п. 19, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263.

32. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность ELSMQ (SEQ ID NO: 1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO: 102); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или P; и где X$_{103}$ представляет собой F или L;

CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO: 18);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность GGX$_{104}$X$_{105}$X$_{106}$GX$_{107}$X$_{108}$X$_{109}$VX$_{110}$ (SEQ ID NO: 103), где X$_{104}$ представляет собой N, D или S; где X$_{105}$ представляет собой Y, N или D; где X$_{106}$ представляет собой I или T; где X$_{107}$ представляет собой S, D, I, R или T; где X$_{108}$ представляет собой K, E или I; где X$_{109}$ представляет собой S, I, R, G, N или A; и где X$_{110}$ представляет собой H, F или N;

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DDX$_{111}$DRPX$_{112}$ (SEQ ID NO: 104), где X$_{111}$ представляет собой G, S или R; и где X$_{112}$ представляет собой S или L; и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDX$_{113}$X$_{114}$X$_{115}$DX$_{116}$X$_{117}$X$_{118}$ (SEQ ID NO: 105), где X$_{113}$ представляет собой S или A; где X$_{114}$ представляет собой I или S; где X$_{115}$ представляет собой S, I или N; где X$_{116}$ представляет собой H, L или Q; где X$_{117}$ представляет собой V или L; и где X$_{118}$ представляет собой V или I.

33. Антитело по п. 32, отличающееся тем, что

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GYTLTELSMQ (SEQ ID NO: 329).

34. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность ELSMQ (SEQ ID NO: 1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GFDPDDX$_{101}$ETMYAEX$_{102}$X$_{103}$QG (SEQ ID NO: 102); где X$_{101}$ представляет собой D или G; где X$_{102}$ представляет собой K или P; и где X$_{103}$ представляет собой F или L;

CDR3 VH представляет собой SPGYDFFDY (SEQ ID NO: 18);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO: 30);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность X_{119}VSX_{120}RPS (SEQ ID NO: 106); где X_{119} представляет собой E или D; и где X_{120} представляет собой N или K; и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO: 71).

35. Антитело по п. 34, отличающееся тем, что

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GYTLTELSMQ (SEQ ID NO: 329).

36. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность DYFIH (SEQ ID NO: 2);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAEX$_{121}$FQG (SEQ ID NO: 107), где X_{121} представляет собой K или R;

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO: 19);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность X_{122}GTX$_{123}$SDVGGYNX$_{124}$VS (SEQ ID NO: 108), где X_{122} представляет собой T или A; где X_{123} представляет собой S или G; и где X_{124} представляет собой Y или H;

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность X_{125}VX$_{126}$X$_{127}$RPS (SEQ ID NO: 109), где X_{125} представляет собой D или E; где X_{126} представляет собой N или S; и где X_{127} представляет собой K или N; и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SSYX$_{128}$X$_{129}$SSTX$_{130}$X$_{131}$V (SEQ ID NO: 110), где X_{128} представляет собой I или T; где X_{129} представляет собой P или S; где X_{130} представляет собой R, P, F или отсутствует; и где X_{131} представляет собой W или Y.

37. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYAIS (SEQ ID NO: 3);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAEKFX$_{132}$G (SEQ ID NO: 111), где X_{132} представляет собой R или Q;

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность EESYGP (SEQ ID NO: 20);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую

CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность QASQDISNYLX$_{133}$ (SEQ ID NO: 112), X$_{133}$ представляет собой N или D;

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DASNLET (SEQ ID NO: 61); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQLNSYPLT (SEQ ID NO: 80).

38. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность EX$_{134}$SMH (SEQ ID NO: 113), где X$_{134}$ представляет собой S или L;

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO: 14);

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID NO: 21);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO: 46);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность DX$_{135}$NKRPS(SEQ ID NO: 114), где X$_{135}$ представляет собой N D; и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность GTWDSSLSAWV (SEQ ID NO: 81).

39. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYAIS (SEQ ID NO: 3);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 15);

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SPLRGSGWYWHYYYGMDV (SEQ ID NO: 22);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность GGNX$_{136}$IX$_{137}$X$_{138}$KX$_{139}$VH (SEQ ID NO: 115), где X$_{136}$ представляет собой N или K; где X$_{137}$ представляет собой R или G; где X$_{138}$ представляет собой A, S, R или T; и где X$_{139}$ представляет собой H или S;

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность $X_{140}DX_{141}X_{142}RPS$ (SEQ ID NO: 116), где X_{140} представляет собой Q или R; где X_{141} представляет собой S или R; и где X_{142} представляет собой N или K; и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность $QX_{143}WX_{144}SX_{145}TX_{146}V$ (SEQ ID NO: 117), где X_{143} представляет собой A или V; где X_{144} представляет собой D или G; где X_{145} представляет собой S или N; и где X_{146} представляет собой V, A или E.

40. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что:

антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH; CDR2 VH и CDR3 VH; в которой:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность TSGMGVG (SEQ ID NO: 6);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность HIWWDDDKYYNPYLKN (SEQ ID NO: 17);

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность SAYGSTYGY (SEQ ID NO: 25);

при этом антитело содержит вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, в которой:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность KASQSVDYDGDSFMN (SEQ ID NO: 52);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность TASILES (SEQ ID NO: 68); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность QQSNEDPWT (SEQ ID NO: 91).

41. Антитело по п. 40, отличающееся тем, что VH по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 182, а VL по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 305.

42. Антитело по п. 41, отличающееся тем, что VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, а VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305.

43. Антитело по п. 42, отличающееся тем, что тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 250.

44. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что антитело:

ингибирует один или более сигнальных путей ниже рецептора тромбопоэтина (MPL) в клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека;

ингибирует пролиферацию онкогенных клеток в клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека;

ингибирует димеризацию MPL в клетке, экспрессирующей мутантный CALR

человека; и/или

ингибирует связывание MPL с мутантным CALR человека.

45. Антитело по п. 44, отличающееся тем, что указанное антитело:

ингибирует один или более сигнальных путей ниже MPL как в первой клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 1, так и во второй клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 2;

ингибирует пролиферацию онкогенных клеток как в первой клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 1, так и во второй клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 2; и/или

ингибирует димеризацию MPL как в первой клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 1, так и во второй клетке, экспрессирующей мутантный CALR человека типа 2.

46. Антитело по п. 44 или п. 45, отличающееся тем, что один или более сигнальных путей ниже MPL выбраны из группы, состоящей из передачи сигналов янус-тирозинкиназы (JAK) и переносчиков сигналов и активаторов транскрипции (STAT), передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) и регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK), передачи сигналов серин/треонин-киназы (AKT) и передачи сигналов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR).

47. Антитело по п. 44, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с мутантным CALR человека с большей аффинностью, чем мутантный CALR человека связывается с MPL.

48. Антитело по п. 44, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с мутантным CALR человека с IC_{50} от около 0,1 до 1 нМ.

49. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что указанное антитело имеет модулированную эффекторную функцию Fc.

50. Антитело по п. 49, отличающееся тем, что модулированная эффекторная функция Fc представляет собой повышенную эффекторную функцию Fc или пониженную эффекторную функцию Fc.

51. Антитело по п. 49 или п. 50, отличающееся тем, что указанное антитело имеет пониженную эффекторную функцию Fc.

52. Антитело по любому из пп. 49-51, отличающееся тем, что эффекторная функция Fc представляет собой антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) или антитело-зависимый клеточный фагоцитоз (ADCP).

53. Антитело по любому из пп. 49-52, отличающееся тем, что указанное антитело с пониженной эффекторной функцией Fc обладает повышенной аффинностью связывания с мутантным CALR человека по сравнению с антителом без пониженной эффекторной функции Fc.

54. Антитело по п. 53, отличающееся тем, что эффекторная функция Fc

представляет собой ADCC.

55. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что указанное антитело связывается с мутантным CALR человека в эпитопе в пределах DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

56. Антитело по п. 55, отличающееся тем, что указанное антитело связывается в пределах аминокислот 8-20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

57. Антитело по п. 56, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с:

одним или более аминокислотными остатками R8, M10, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328); или

всеми аминокислотными остатками R8, M10, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

58. Антитело по п. 55, отличающееся тем, что указанное антитело связывается в пределах аминокислот 1-20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

59. Антитело по п. 58, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с:

одним или более из D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328); или

всеми из D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

60. Антитело по п. 55, отличающееся тем, что указанное антитело связывается в пределах аминокислот 7-21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

61. Антитело по п. 60, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с одним или более аминокислотными остатками R7, R11, R17, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328); или

62. Антитело по п. 60, отличающееся тем, что указанное антитело связывается со всеми аминокислотными остатками R7, R11, R17, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

63. Антитело по п. 55, отличающееся тем, что указанное антитело связывается в пределах аминокислот 6-21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

64. Антитело по п. 55, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с одним или более аминокислотными остатками T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

65. Антитело по п. 63, отличающееся тем, что указанное антитело связывается со всеми аминокислотными остатками T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

66. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что указанное антитело связывает два неидентичных эпитопа в пределах DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

67. Антитело, которое связывается с мутантным кальретикулином человека (CALR), отличающееся тем, что указанное антитело связывается с мутантным CALR человека в первом эпитопе в пределах DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO:

328) и во втором эпитопе в пределах DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328), где первый эпитоп и второй эпитоп неидентичны.

68. Антитело по п. 67, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с первым эпитопом в одном или более аминокислотных остатках R8, M10, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328), и указанное антитело связывается со вторым эпитопом в одном или более аминокислотных остатках R7, R11, R17, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

69. Антитело по п. 67, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с первым эпитопом во всех аминокислотных остатках R8, M10, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328), и указанное антитело связывается со вторым эпитопом во всех аминокислотных остатках R7, R11, R17, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

70. Антитело по п. 67, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с первым эпитопом в одном или более аминокислотных остатках D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328), и указанное антитело связывается со вторым эпитопом в одном или более аминокислотных остатках T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

71. Антитело по п. 67, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с первым эпитопом во всех аминокислотных остатках D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 и R20 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328), и указанное антитело связывается со вторым эпитопом во всех аминокислотных остатках T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 и R21 в DEEQRTRRMMRTKMRMRRMRR (SEQ ID NO: 328).

72. Антитело, которое связывается с мутантным CALR человека и конкурирует за связывание с мутантным CALR человека с антителом, которое имеет тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213.

73. Антитело, которое связывается с мутантным CALR человека и ингибирует или снижает связывание мутантного CALR человека с рецептором тромбопоэтина (MPL).

74. Антитело по любому из пп. 1-73, отличающееся тем, что мутантный CALR человека представляет собой мутантный CALR человека типа 1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 320.

75. Антитело по любому из пп. 1-73, отличающееся тем, что мутантный CALR человека представляет собой мутантный CALR человека типа 2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 321.

76. Антитело по любому из пп. 1-75, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой человеческое или гуманизированное антитело.

77. Антитело по любому из пп. 1-76, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой полноразмерное антитело.

78. Антитело по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что указанное антитело

представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

79. Антитело по п. 78, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой антитело IgG1.

80. Антитело по любому из пп. 1-75, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой биспецифическое антитело, бипаратопное антитело, одноцепочечное антитело (scFv), Fab-фрагмент, $F(ab')_2$-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fsc-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv, $sc(Fv)_2$ или диатело.

81. Антитело по п. 80, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой бипаратопное антитело, содержащее две пары тяжелая цепь-легкая цепь или одну пару тяжелая цепь-легкая цепь.

82. Антитело по п. 80, отличающееся тем, что бипаратопное антитело представляет собой полноразмерное антитело.

83. Антитело по п. 81 или п. 82, отличающееся тем, что бипаратопное антитело содержит одну пару тяжелая цепь-легкая цепь.

84. Антитело по любому из пп. 1-83, которое конъюгировано с токсичным веществом.

85. Антитело по п. 84, которое конъюгировано с радиоизотопом или цитотоксическим агентом.

86. Нуклеиновая кислота или набор нуклеиновых кислот, которые в совокупности кодируют антитело по любому из пп. 1-85.

87. Вектор экспрессии или набор векторов экспрессии, содержащие нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот по п. 86, функционально связанные с промотором.

88. Выделенная клетка, содержащая нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот по п. 86, или вектор экспрессии или набор векторов экспрессии по п. 87.

89. Способ получения антитела по любому из пп. 1-85, включающий культивирование клетки по п. 88 и выделение антитела.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-85, нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот по п. 86, вектор экспрессии или набор векторов экспрессии по п. 87, или выделенную клетку по п. 88, и фармацевтически приемлемый носитель.

91. Способ лечения миелопролиферативного новообразования у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту-человеку эффективного количества антитела по любому из пп. 1-85 или фармацевтической композиции по п. 90.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что миелопролиферативное новообразование выбрано из группы, состоящей из хронического миелогенного лейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического нейтрофильного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, миелопролиферативного новообразования и миелодиспластического синдрома, включая миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами,

миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией и миелодиспластический синдром с рефрактерной анемией с избытком бластов.

93. Способ по п. 91 или п. 92, дополнительно включающий введение субъекту-человеку дополнительной терапии, выбранной из группы, состоящей из ингибитора янус-тирозинкиназы (JAK), ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), стандартного лечения или их комбинации.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что ингибитор JAK представляет собой руксолитиниб и итацитиниб.

95. Способ по п. 93, отличающийся тем, что ингибитор PI3K представляет собой парсаклисиб.

96. Способ по п. 93, отличающийся тем, что стандартное лечение выбрано из группы, состоящей из IFN-альфа, гидроксимочевины, талидомида, леналидомида, андрогена, эритропоэтин-стимулирующего агента, химиотерапевтического агента или их комбинации.

97. Способ по п. 93, отличающийся тем, что введение антитела по любому из пп. 1-85 или фармацевтической композиции по п. 90 в комбинации с ингибитором JAK обеспечивает синергический эффект.

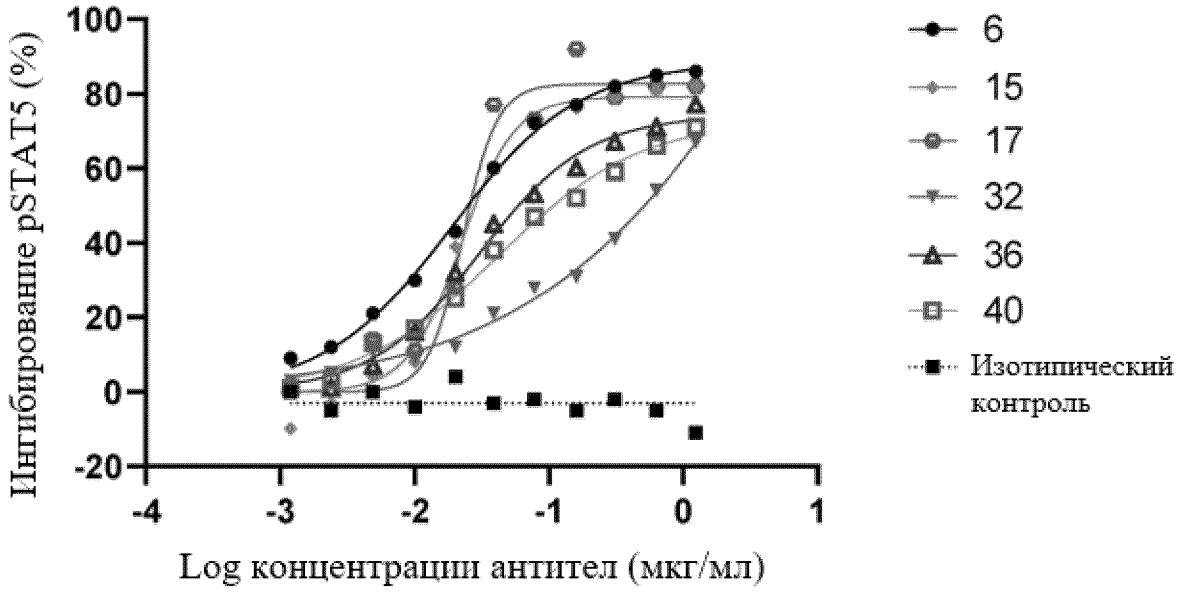
98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что ингибитор JAK представляет собой руксолитиниб.

99. Набор, содержащий антитело по любому из пп. 1-85, нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот по п. 86, вектор экспрессии или набор векторов экспрессии по п. 87 или выделенную клетку по п. 88, и инструкции по применению в лечении миелопролиферативного новообразования у субъекта-человека, нуждающегося в этом, необязательно с инструкциями по применению в комбинации с дополнительной терапией.

100. Способ обнаружения мутации экзона 9 CALR в биологическом образце, причем способ включает получение биологического образца от субъекта-человека, у которого имеется или подозревается наличие миелопролиферативного новообразования, и приведение образца в контакт с антителом по любому из пп. 1-85, при котором антитело к mutCALR связывается с белком mutCALR, если белок mutCALR присутствует в биологическом образце.

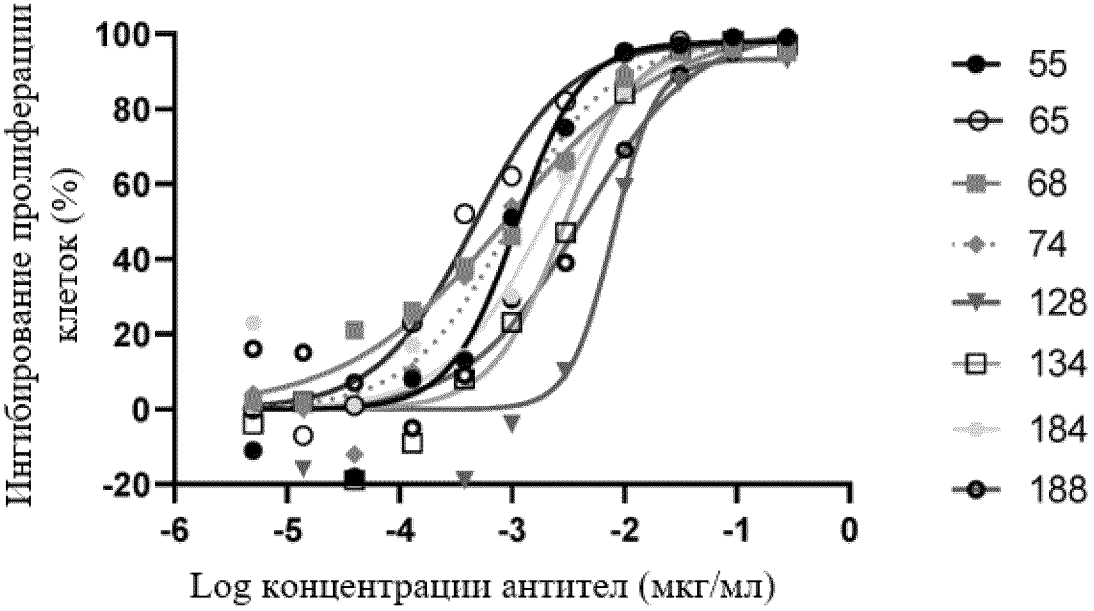
101. Способ диагностики у субъекта-человека миелопролиферативного новообразования, причем способ включает получение биологического образца от субъекта-человека, у которого имеется или подозревается наличие миелопролиферативного новообразования, и приведение образца в контакт с антителом по любому из пп. 1-85, при котором антитело к mutCALR связывается с белком mutCALR, если белок mutCALR присутствует в биологическом образце.

По доверенности

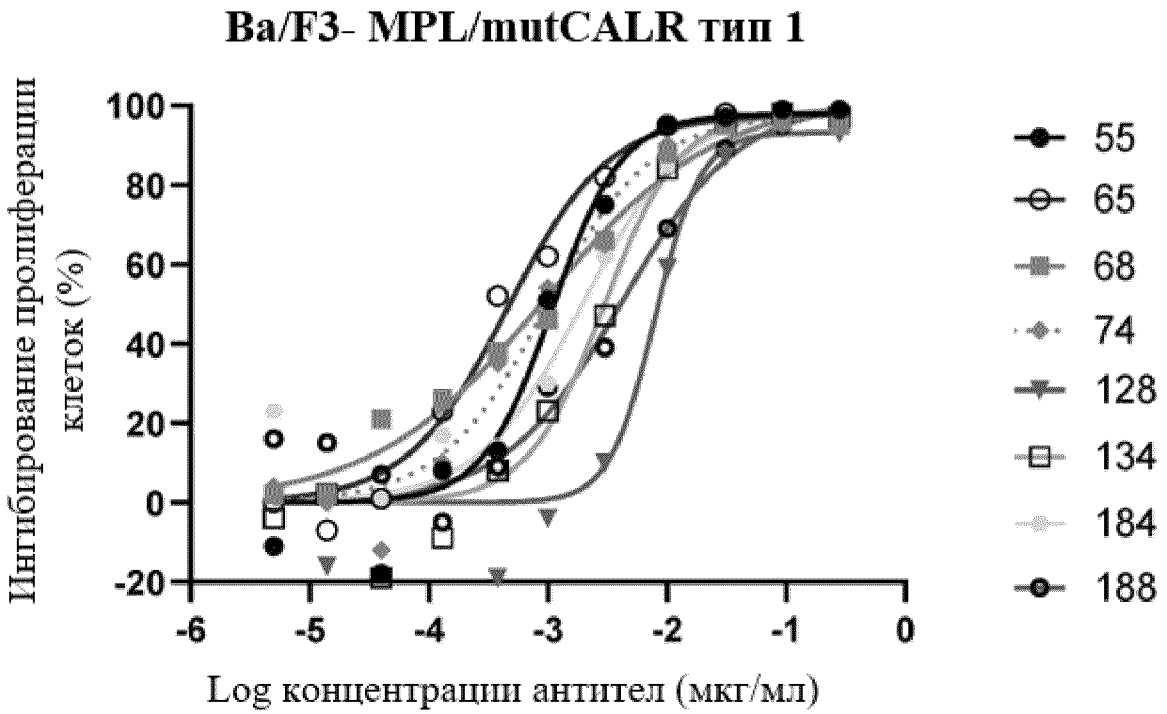


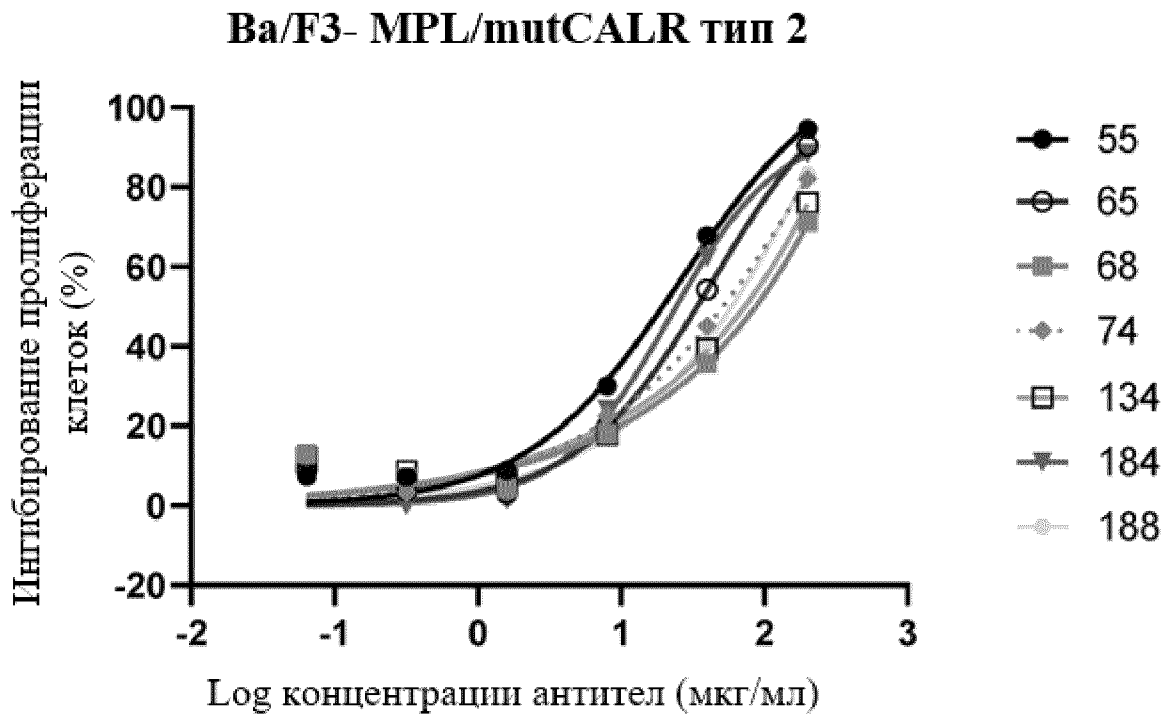
ФИГ. 1

Сконструированные клетки Ba/F3

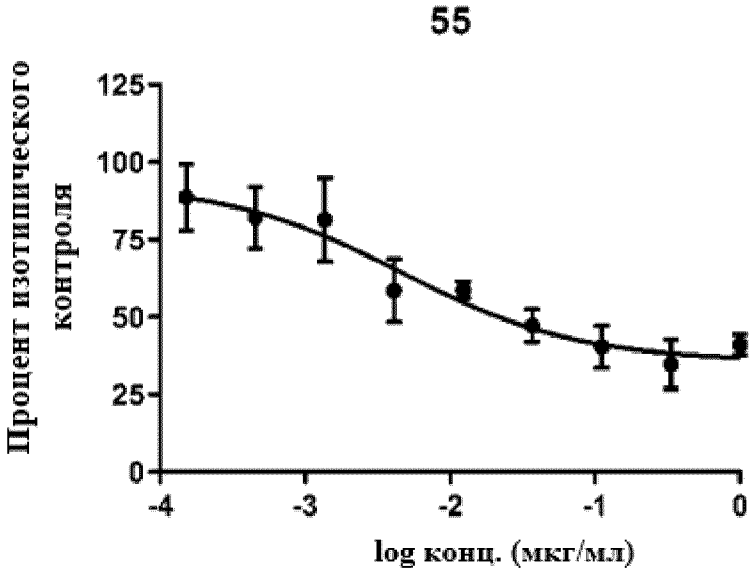


ФИГ. 2


Ba/F3- MPL/mutCALR тип 1
Ингибирование пролиферации клеток (%)
100
80
60
40
20
0
-20
-6
-5
-4
-3
-2
-1
0
Log концентрации антител (мкг/мл)
55
65
68
74
128
134
184
188

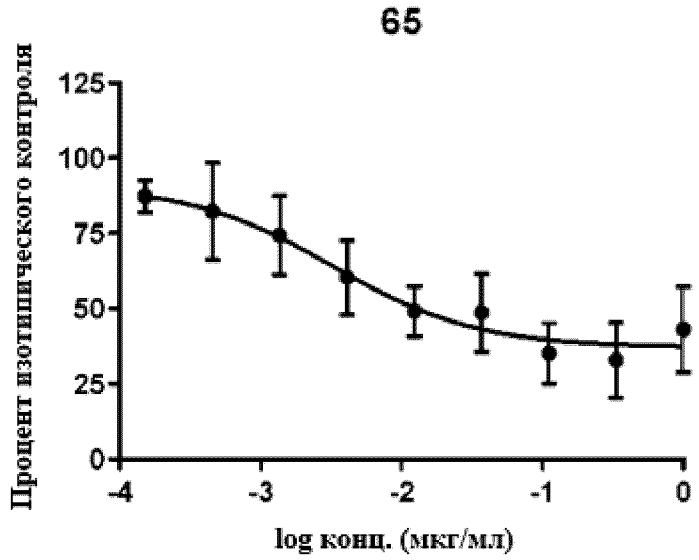

Ba/F3- MPL/mutCALR тип 2
Ингибирование пролиферации клеток (%)
100
80
60
40
20
0
-20
-2
-1
0
1
2
3
Log концентрации антител (мкг/мл)
55
65
68
74
134
184
188

ФИГ. 3



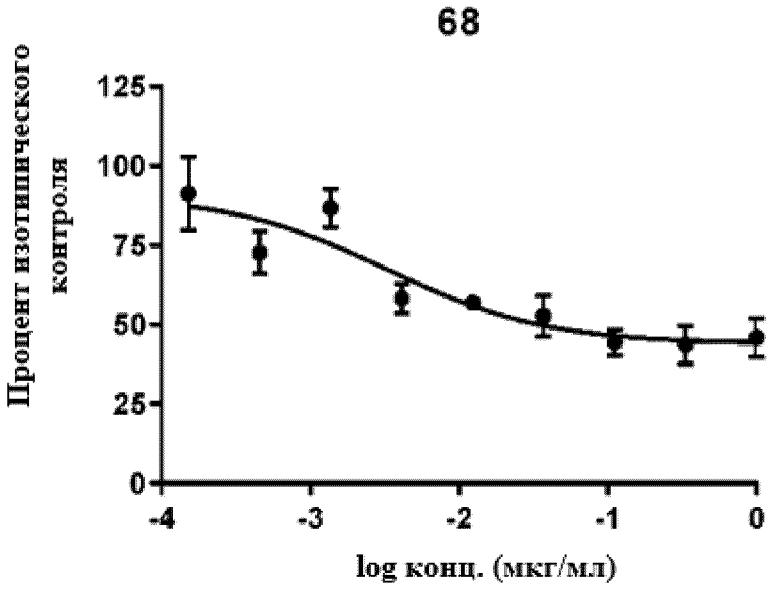
Угловой коэффициент Хилла	-0,7088
IC50	0,004580

ФИГ. 4А



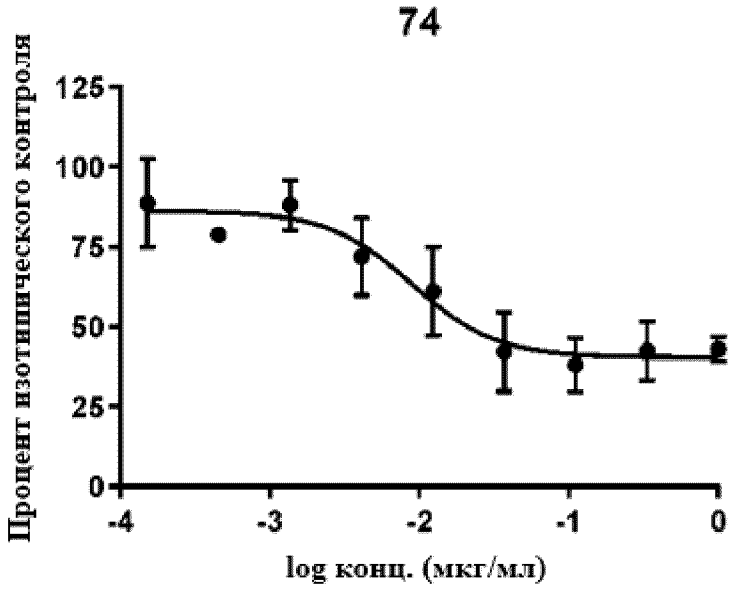
Угловой коэффициент Хилла	-0,8492
IC50	0,003271

ФИГ. 4В



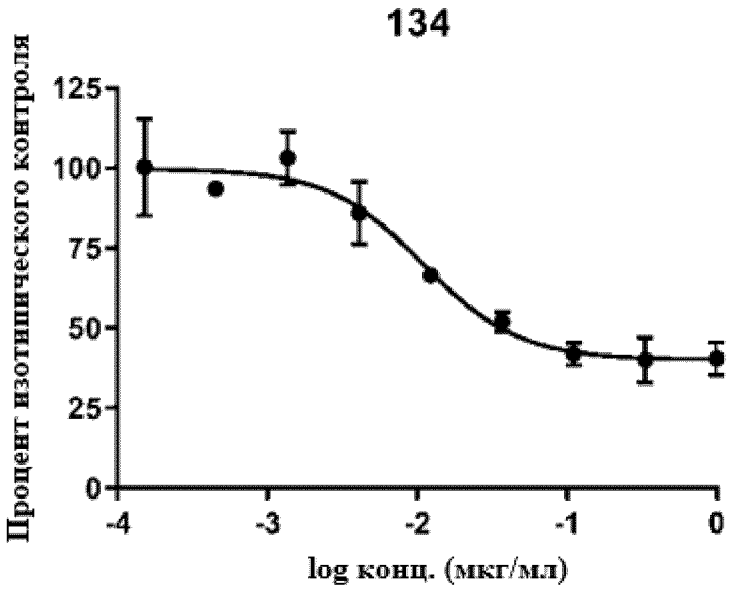
Угловой коэффициент Хилла	-0,8136
IC50	0,003265

ФИГ. 4C



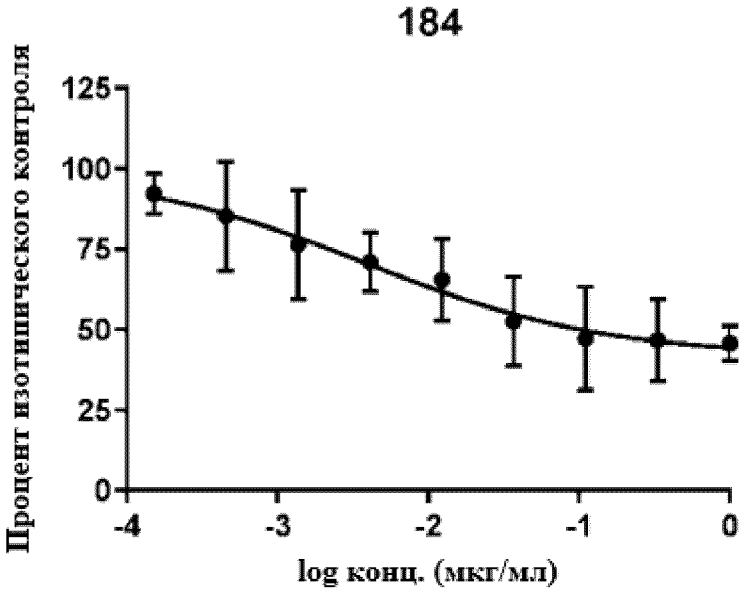
Угловой коэффициент Хилла	-1,545
IC50	0,008893

ФИГ. 4D



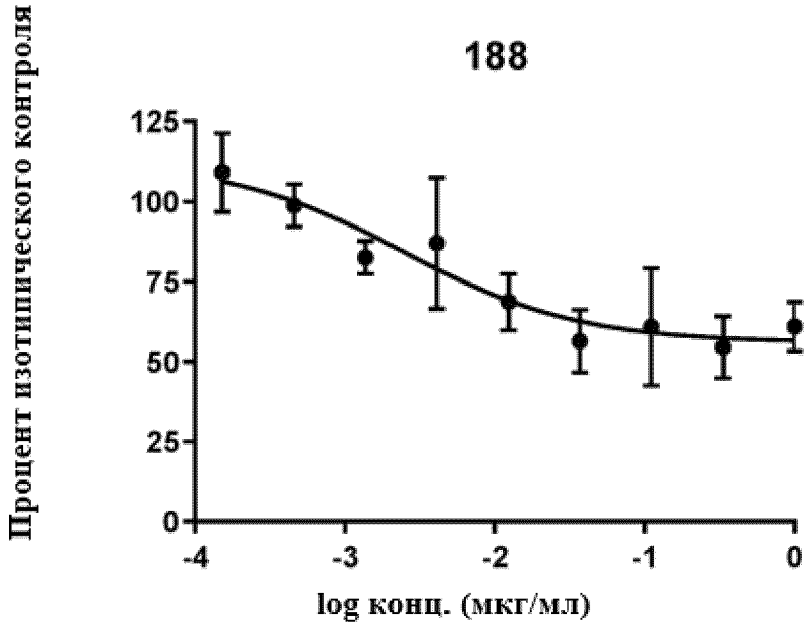
Угловой коэффициент Хилла	-1,367
IC50	0,01101

ФИГ. 4E



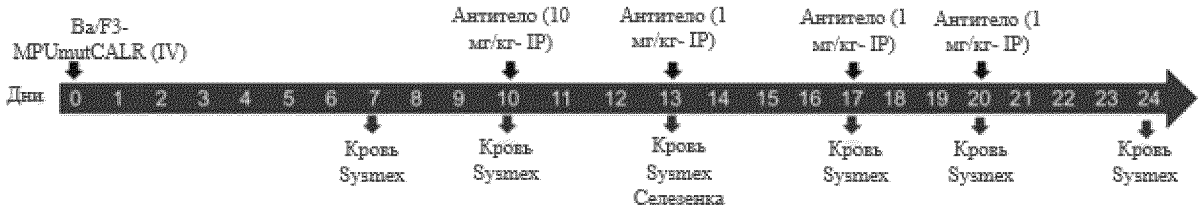
Угловой коэффициент Хилла	-0,5425
IC50	0,003770

ФИГ. 4F

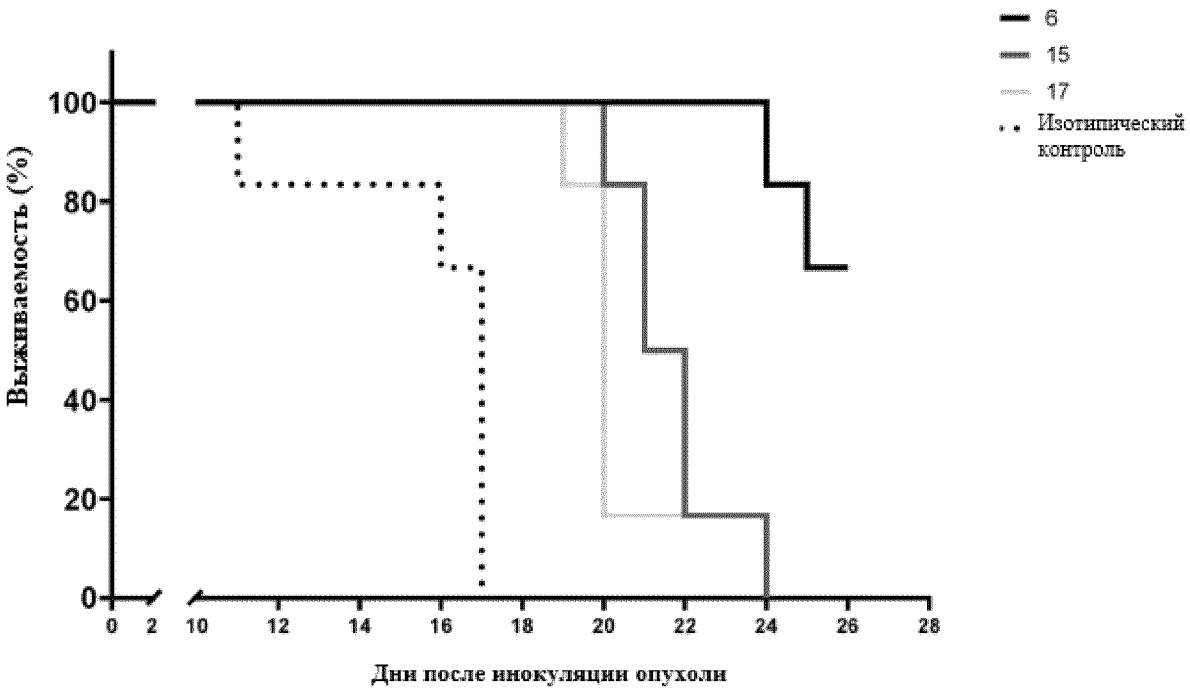


Угловой коэффициент Хилла	-0,7472
IC50	0,002483

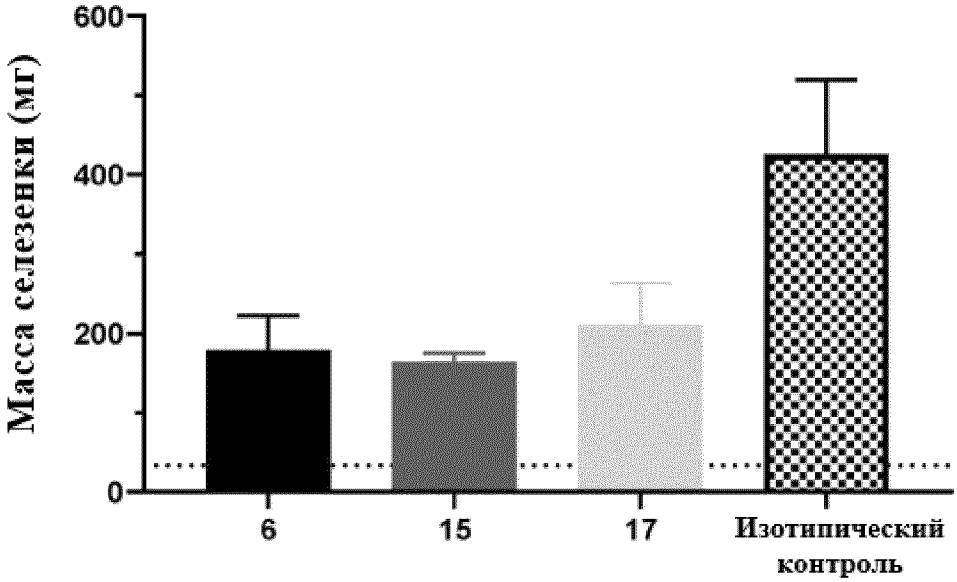
ФИГ. 4G



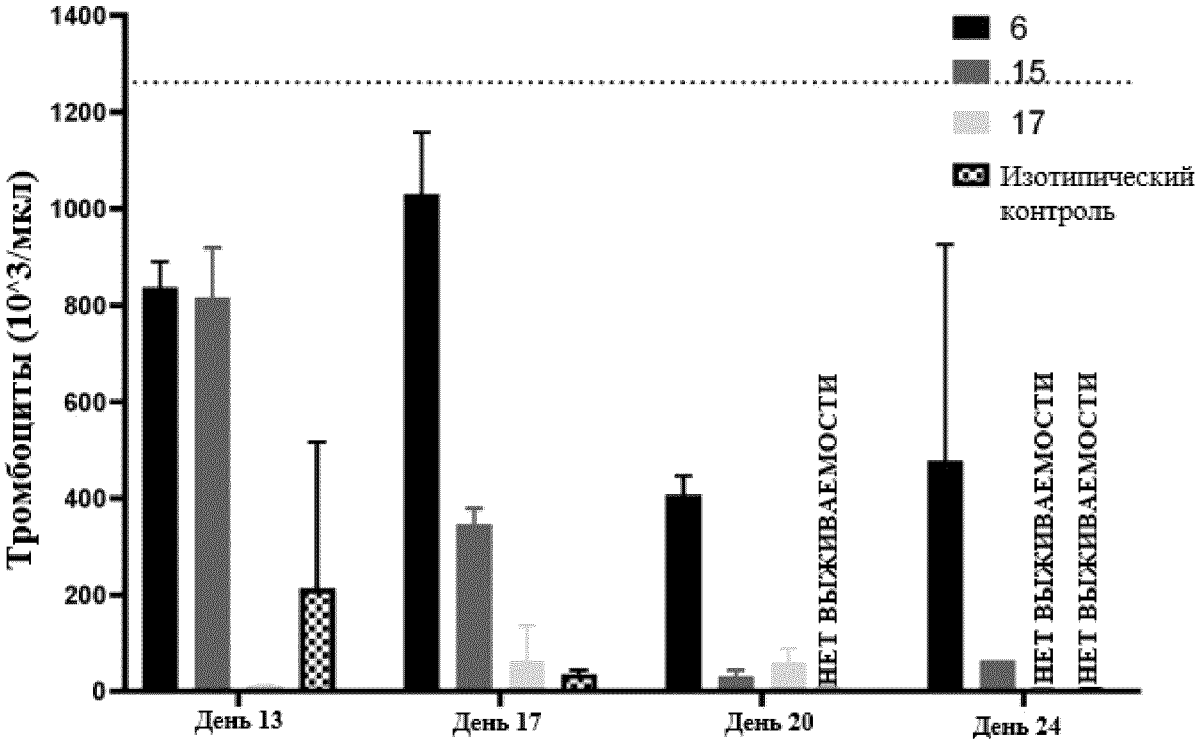
ФИГ. 5


6
15
17
Изотипический контроль
Выживаемость (%)
100
80
60
40
20
0
0 2 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Дни после инокуляции опухоли

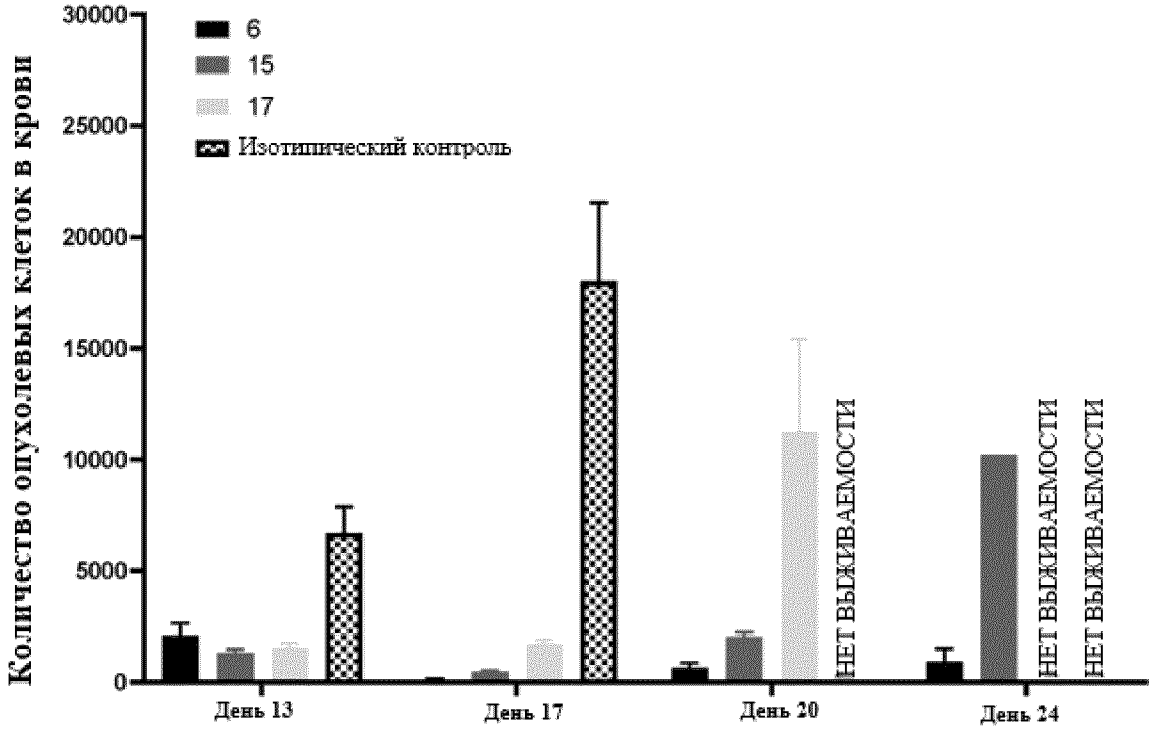
ФИГ. 6


Масса селезенки (мг)
600
400
200
0
6
15
17
Изотипический контроль

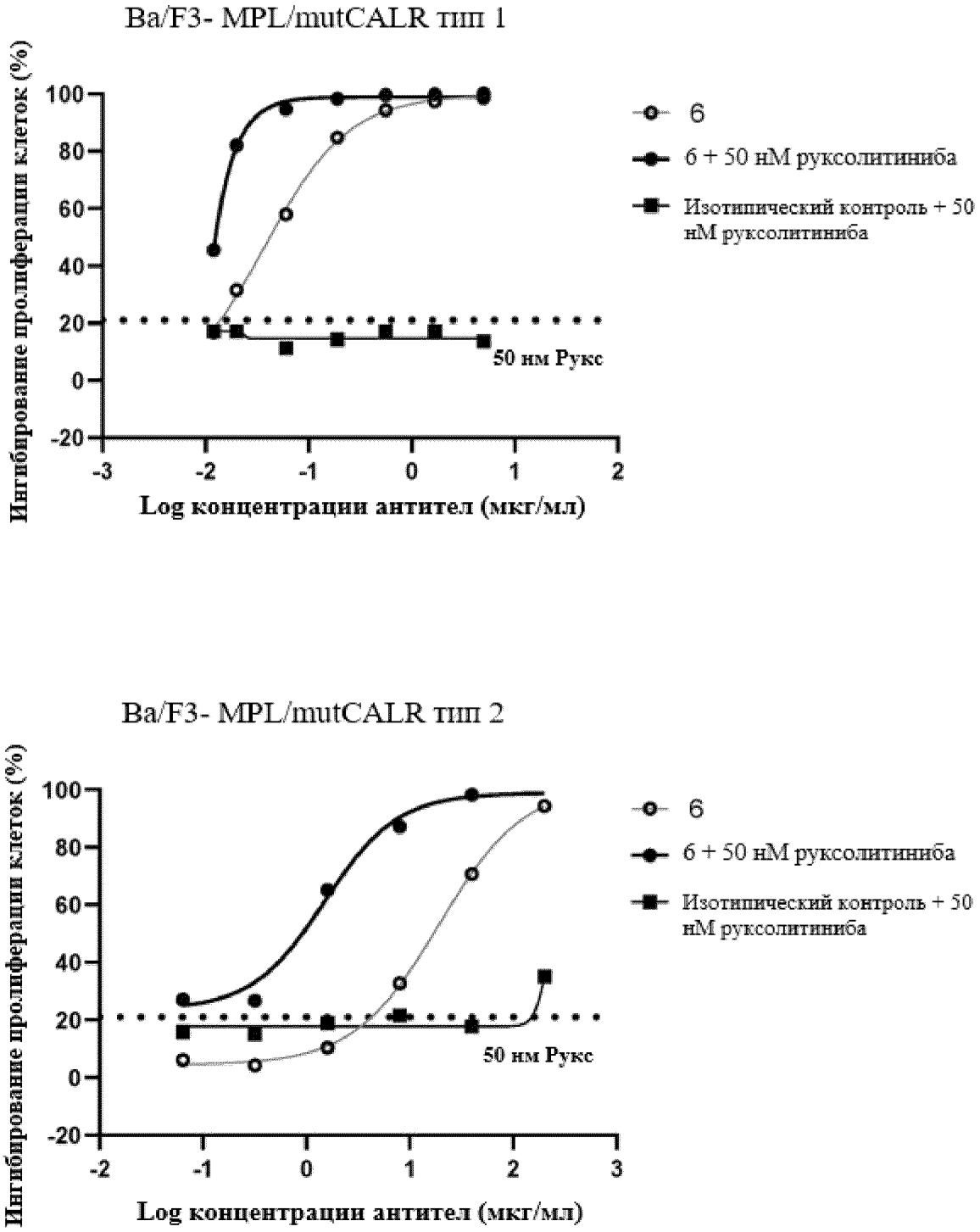
ФИГ. 7


Тромбоциты (10^3/мкл)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
6
15
17
Изотипический контроль
НЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ
НЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ
НЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ
День 13
День 17
День 20
День 24

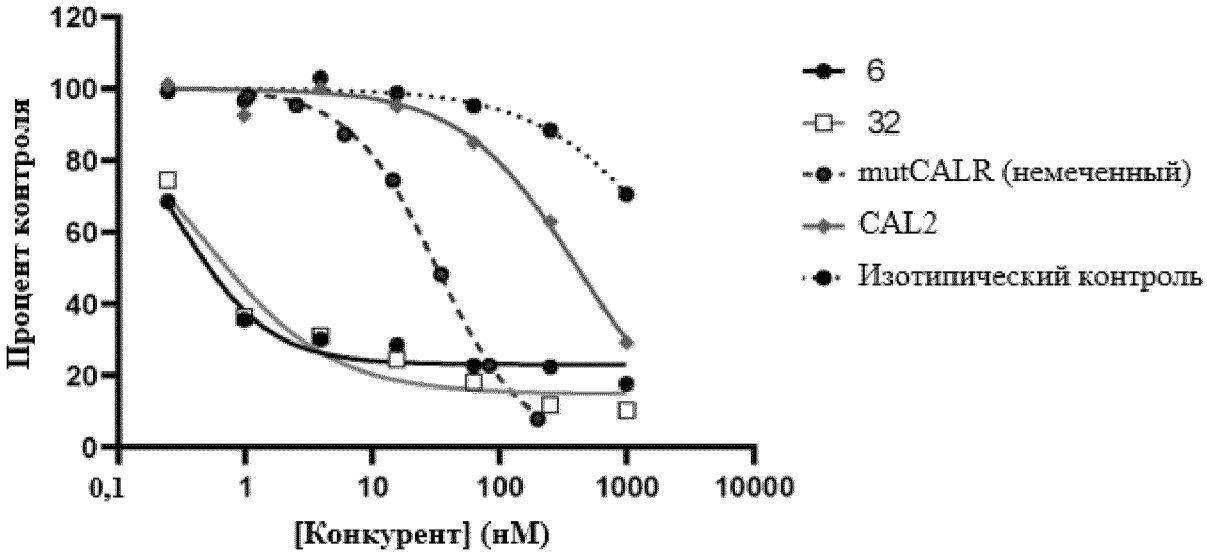
ФИГ. 8


Количество опухолевых клеток в крови
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
6
15
17
Изотипический контроль
НЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ
НЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ
НЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ
День 13
День 17
День 20
День 24

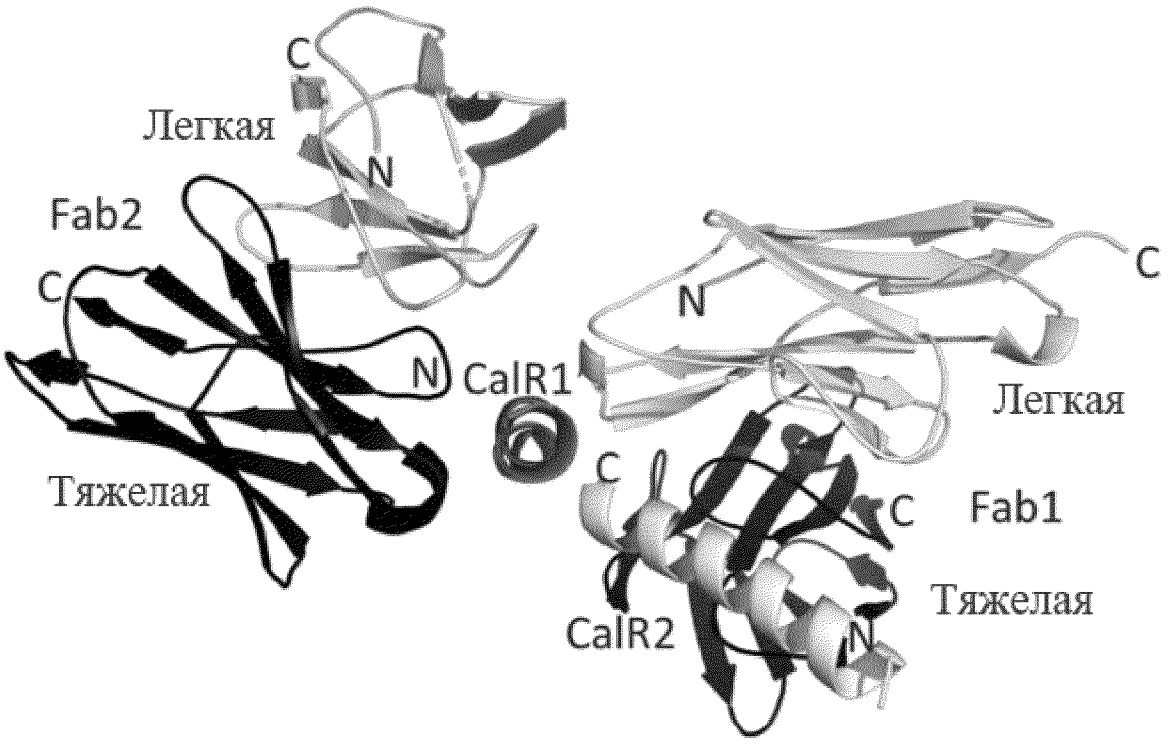
ФИГ. 9


Ba/F3- MPL/mutCALR тип 1
Ингибирование пролиферации клеток (%)
100
80
60
40
20
0
-20
-3
-2
-1
0
1
2
50 нм Рукс
Log концентрации антител (мкг/мл)
6
6 + 50 нМ руксолитиниба
Изотипический контроль + 50 нМ руксолитиниба
Ba/F3- MPL/mutCALR тип 2
Ингибирование пролиферации клеток (%)
100
80
60
40
20
0
-20
-2
-1
0
1
2
3
50 нм Рукс
Log концентрации антител (мкг/мл)
6
6 + 50 нМ руксолитиниба
Изотипический контроль + 50 нМ руксолитиниба

ФИГ. 10



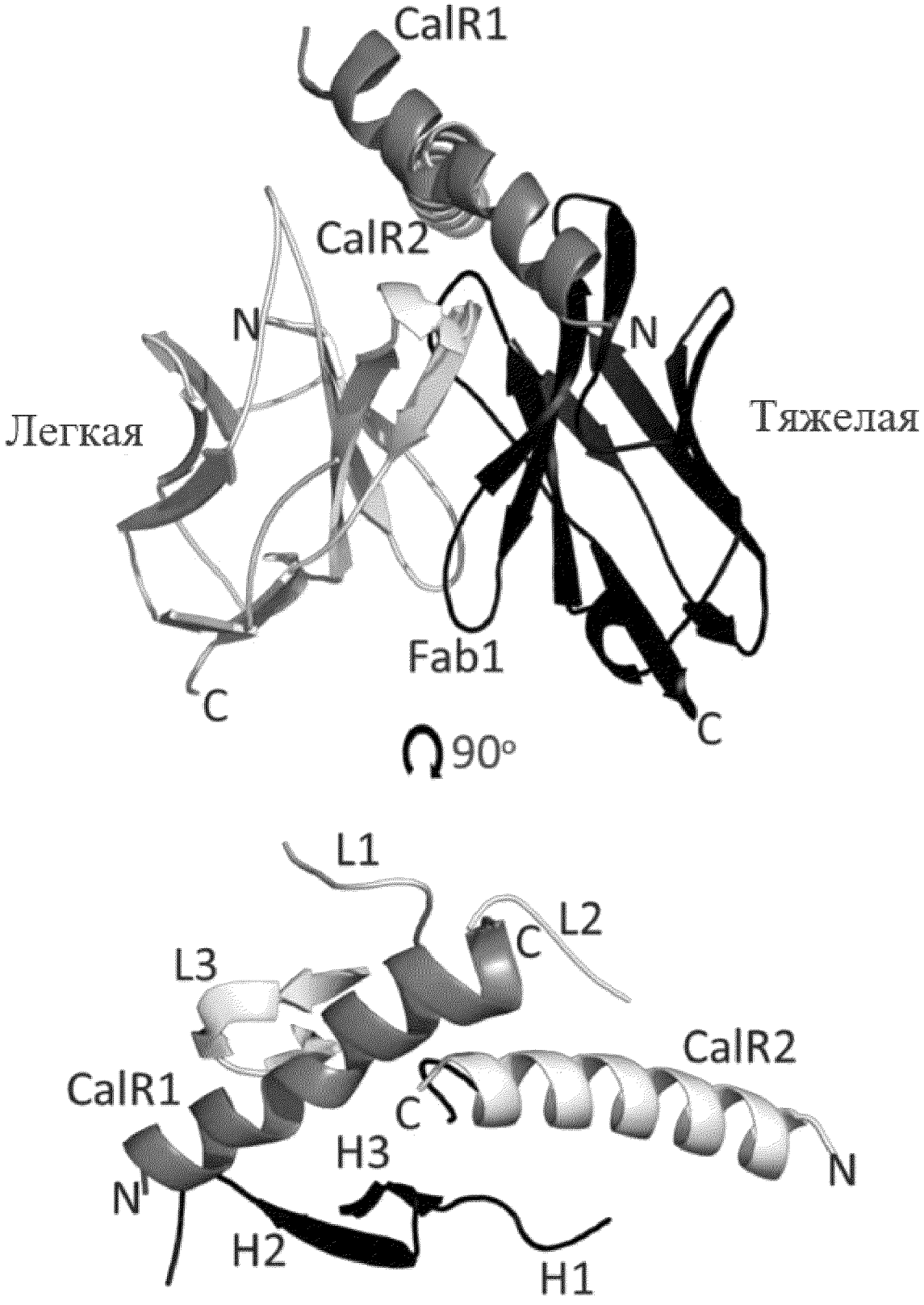
ФИГ. 11



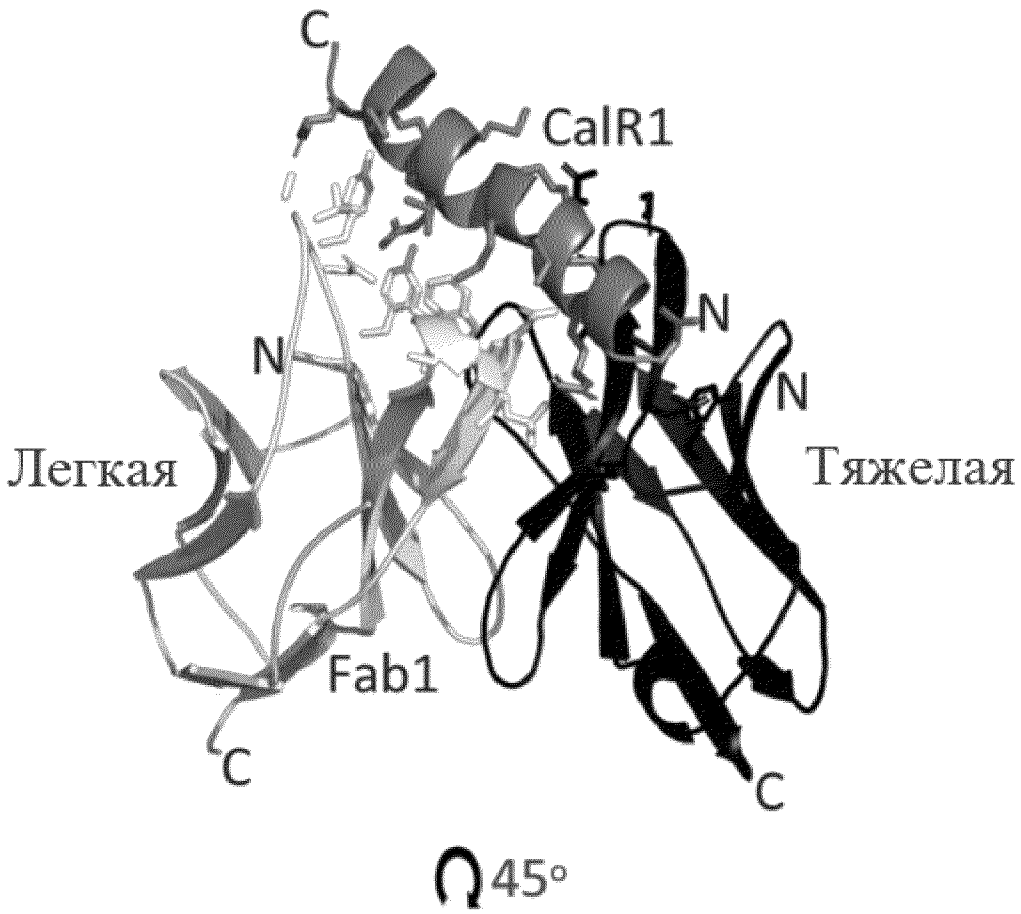
ФИГ. 12А

CDR	Аминокислоты	Длина CDR	SEQ ID NO:
L1	THR23, GLY24, THR25, SER26, SER27, ASP28, VAL29, GLY30, GLY31, ***TYR32***, ASN33, TYR34, VAL35, SER36	14	30
L2	**GLU52**, VAL53, SER54, ASN55, ARG56, PRO57, SER58	7	55
L3	GLN91, VAL92, TRP93, ASP94, SER95, SER96, ASN97, **ASP98***, LEU99, LEU100, ILE101	11	71
H1	**GLY26**, TYR27, THR28, LEU29, THR30, **GLU31**, LEU32, SER33, MET34, GLN35	10	329
H2	GLY50, PHE51, **ASP52***, PRO53, ***ASP54***, ASP55, GLY56, GLU57, THR58, ***MET59***, TYR60, ALA61, GLU62, LYS63, PHE64, GLN65, GLY66	17	7
H3	SER99, PRO100, GLY101, TYR102, **ASP103**, PHE104, PHE105, **ASP106**, TYR107	9	18

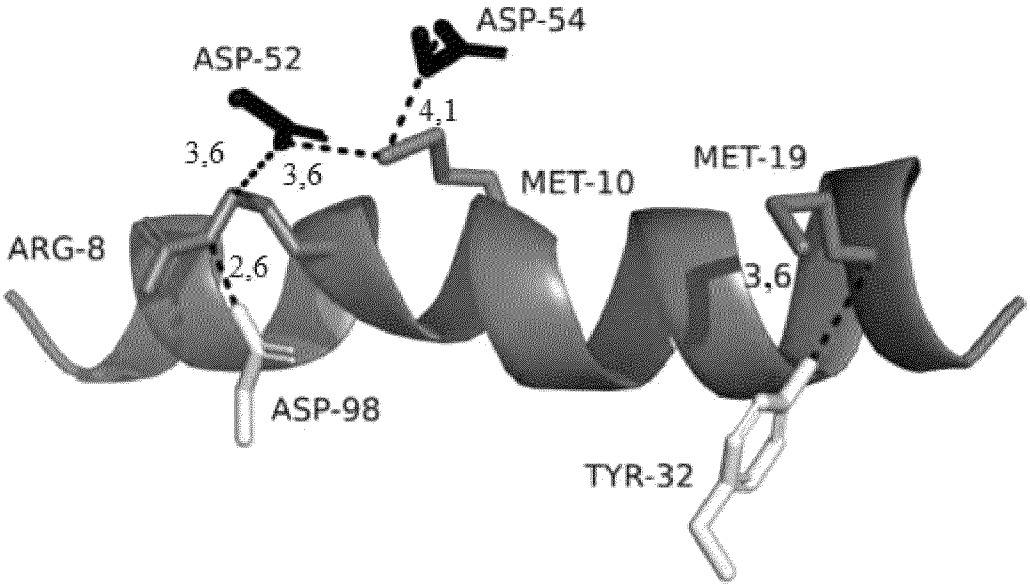
ФИГ. 12B


CalR1
CalR2
N
N
Легкая
Тяжелая
Fab1
C
C
90°
L1
L2
C
L3
CalR2
CalR1
C
H3
N
N
H2
H1

ФИГ. 12C



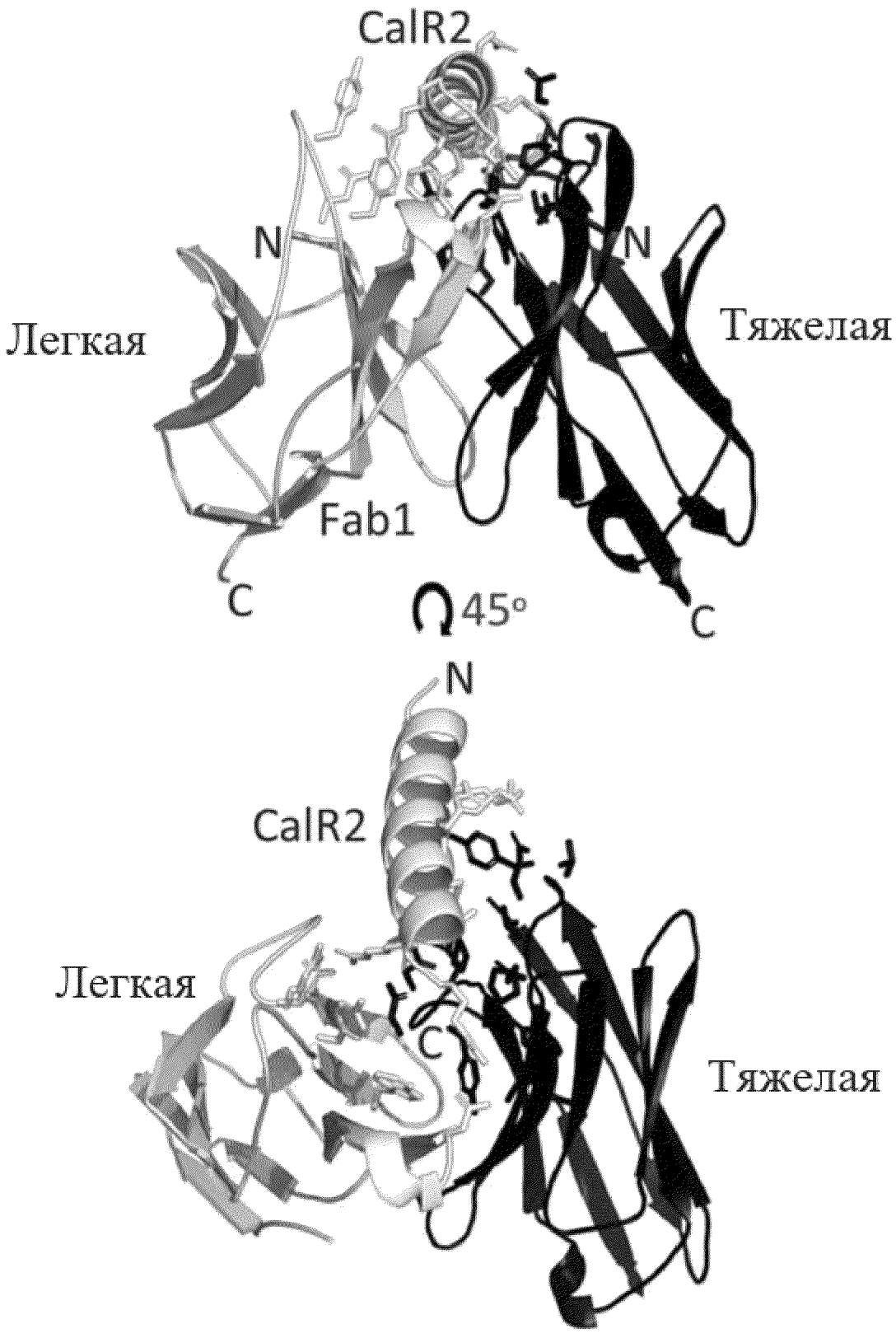
ФИГ. 13А



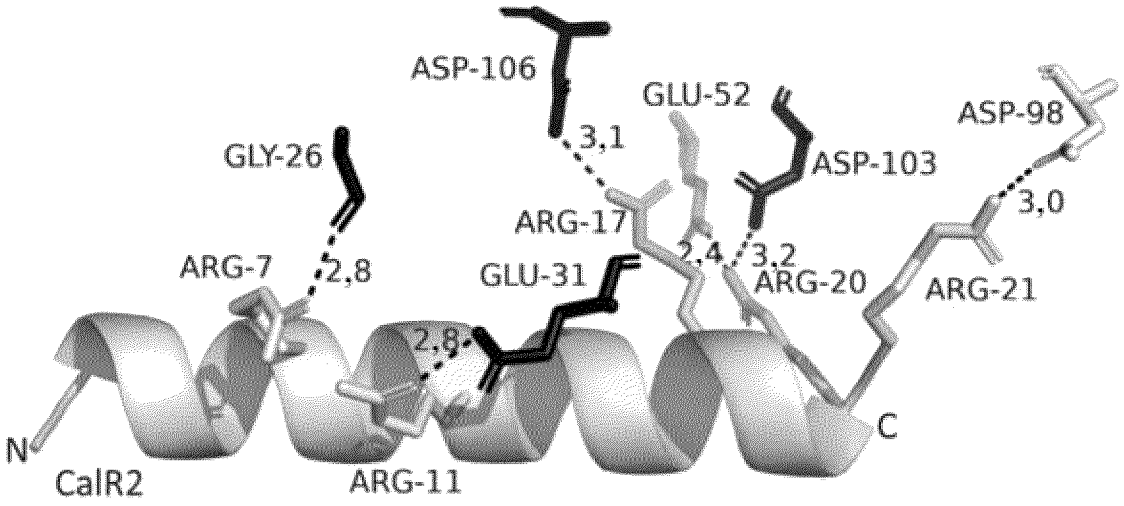
ФИГ. 13B

Аминокислота CalR1	**Аминокислота Fab1**	**Легкая или тяжелая цепь**	**Расстояние (А)**	**Специфические взаимодействия**
Arg 8	Asp 52	H	3,6	1х водородная связь
Arg 8	Asp 98	L	2,6	2х водородные связи, 1х соляной мостик
Met 10	Asp 52	H	3,6	3х Ван дер Ваальса
Met 10	Asp 54	H	4,1	7х Ван дер Ваальса
Met 19	Tyr 32	L	3,6	9х Ван дер Ваальса

ФИГ. 13C



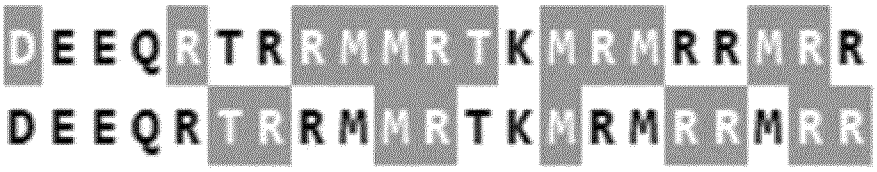
ФИГ. 14А



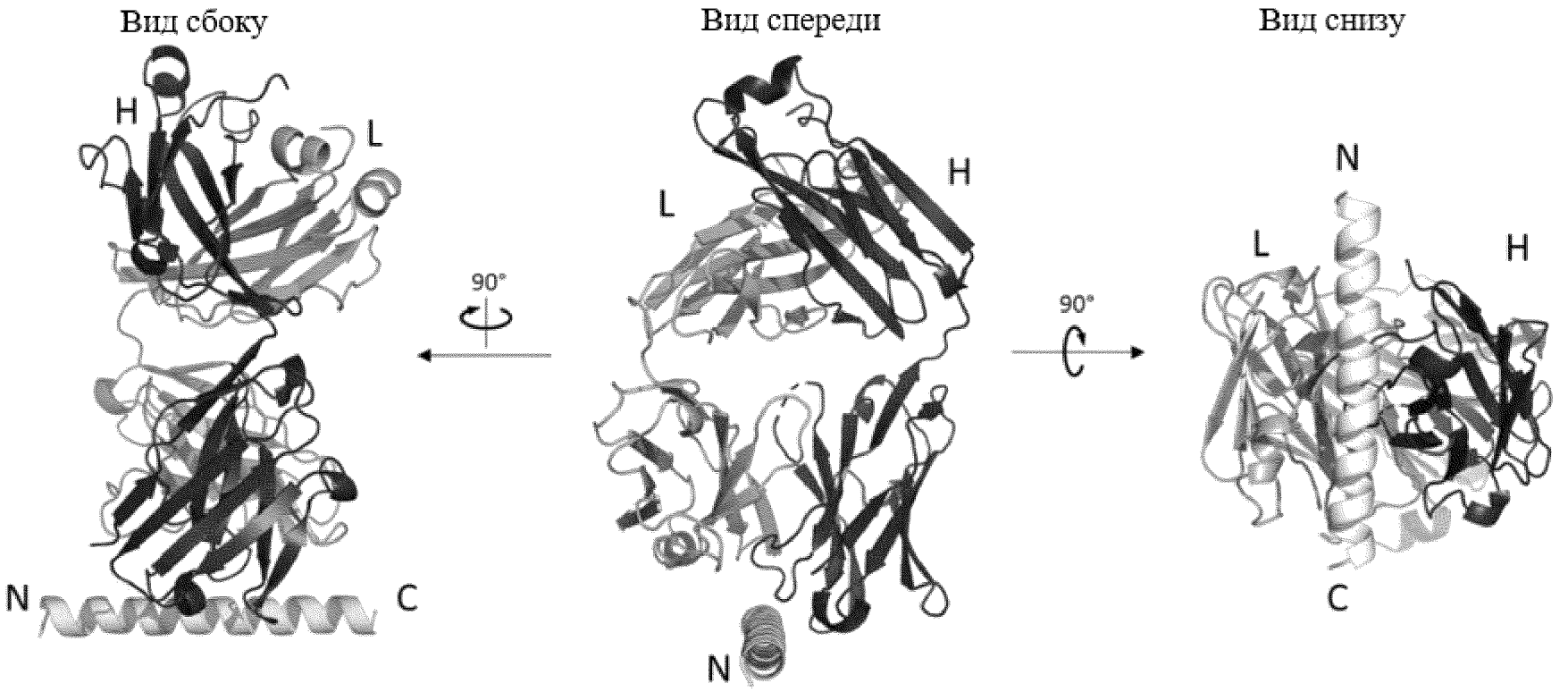
ФИГ. 14B

Аминокислота CalR2	Аминокислота Fab1	Легкая или тяжелая цепь	Расстояние (А)	Специфические взаимодействия
Arg 7	Gly 26	H	2,8	1x водородная связь
Arg 11	Glu 31	H	2,8	1x водородная связь
Arg 17	Asp 106	H	3,1	1x водородная связь, 1x соляной мостик
Arg 20	Glu 52	L	2,4	1x водородная связь, 1x соляной мостик
Arg 20	Asp 103	H	3,2	1x водородная связь, 1x соляной мостик
Arg 21	Asp 98	L	3,0	1x водородная связь, 1x соляной мостик

ФИГ. 14C



ФИГ. 15

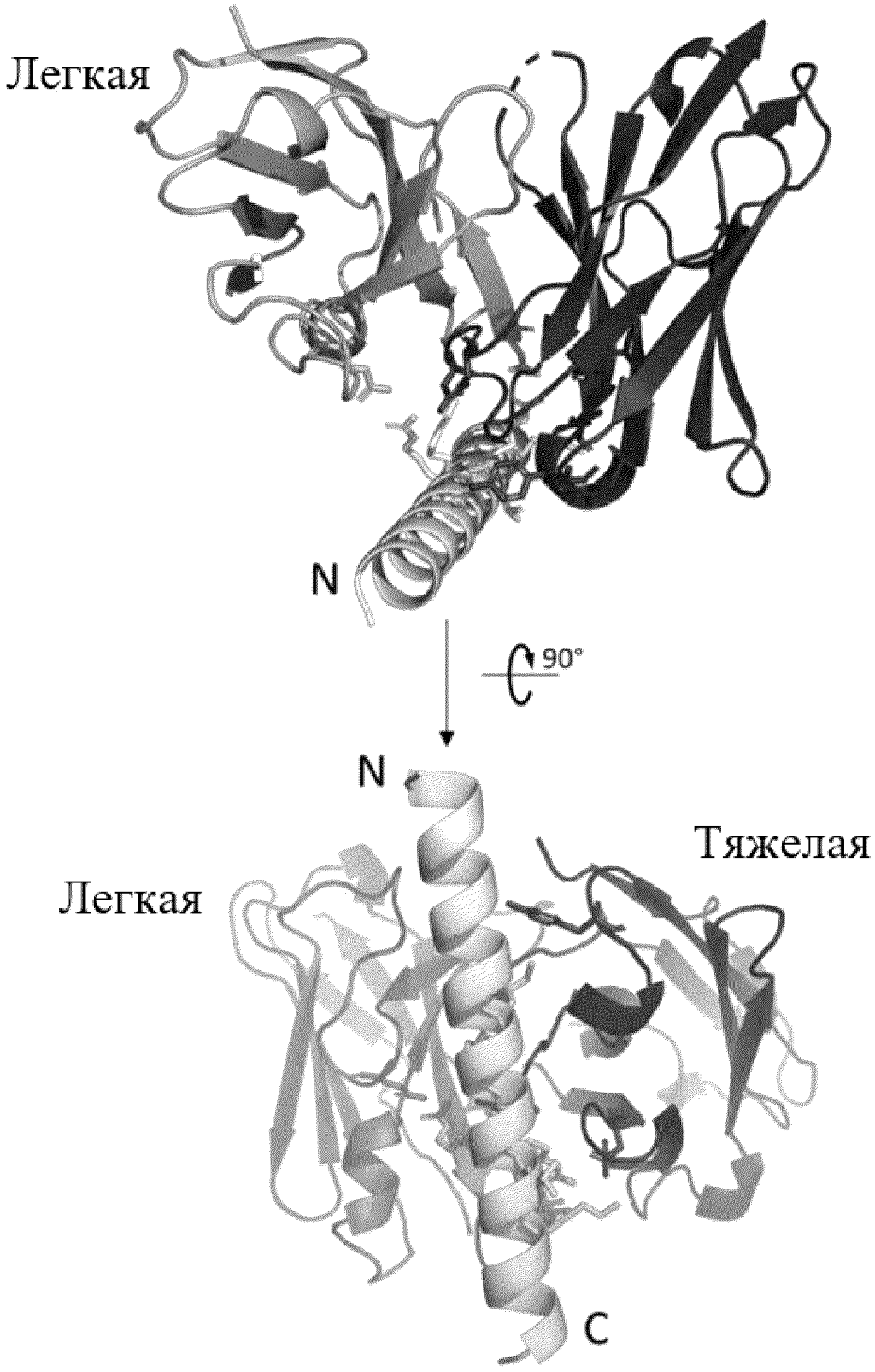


ФИГ. 16А

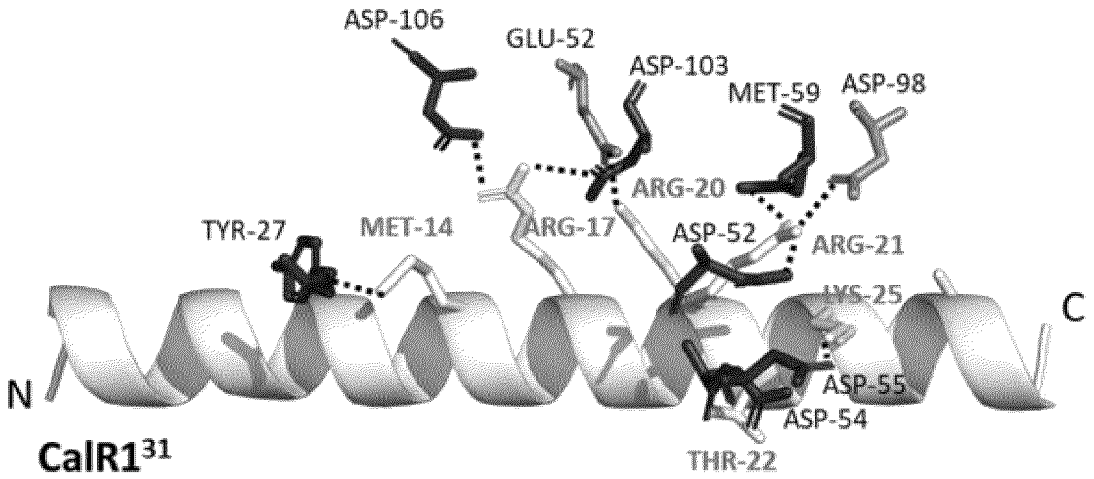
ФИГ. 16B

CDR	Аминокислоты	Длина CDR	SEQ ID NO:
L1	THR23, GLY24, THR25, SER26, SER27, ASP28, VAL29, GLY30, GLY31, TYR32, ASN33, TYR34, VAL35, SER36	14	30
L2	**GLU52**, VAL53, SER54, ASN55, ARG56, PRO57, SER58	7	55
L3	GLN91, VAL92, TRP93, ASP94, SER95, SER96, ASN97, **ASP98**, LEU99, LEU100, ILE101	11	71
H1	GLY26, **TYR27**, THR28, LEU29, THR30, **GLU31**, LEU32, SER33, MET34, GLN35	10	329
H2	GLY50, PHE51, **ASP52**, PRO53, **ASP54**, **ASP55**, GLY56, GLU57, THR58, **MET59**, TYR60, ALA61, GLU62, LYS63, PHE64, GLN65, GLY66	17	7
H3	SER99, PRO100, GLY101, TYR102, **ASP103**, PHE104, PHE105, **ASP106**, TYR107	9	18

ФИГ. 16C



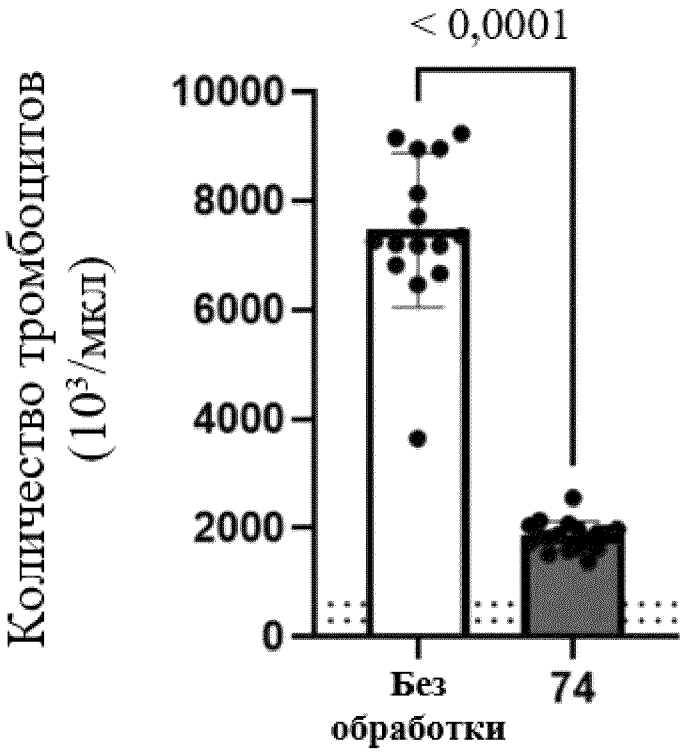
ФИГ. 17A



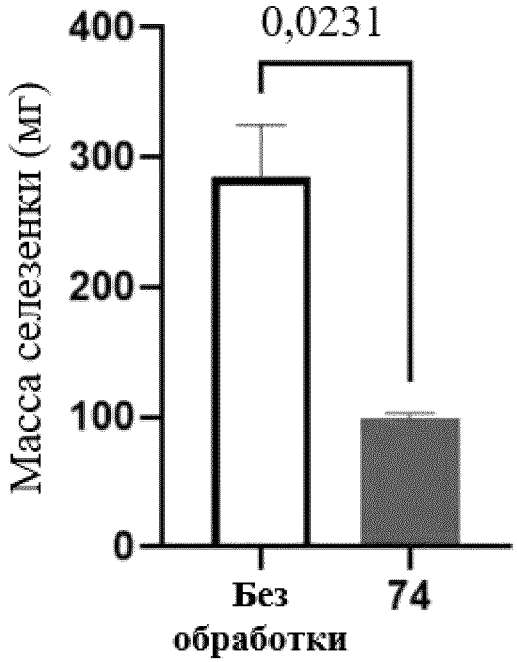
ФИГ. 17B

Аминокислота CalR1[31]	**Аминокислота Fab**	**Цепь**	**CDR**	**Тип взаимодействия**	**Расстояние (Å)**
Met 14	Tyr 27	H	H1	арен	3,65
Arg 17	Asp 106	H	H3	ионная и H-связь	3,04
Arg 17	Asp 103	H	H3	ионная и H-связь	3,29
Arg 20	Glu 52	L	L2	ионная и H-связь	3,03
Arg 20	Asp 103	H	H3	ионная и H-связь	2,72
Arg 21	Asp 98	L	L3	ионная и H-связь	3,13
Arg 21	Asp 52	H	H2	ионная и H-связь	3,26
Arg 21	Met 59	H	H2	ионная и H-связь	3,62
Thr 22	Asp 54	H	H2	H-связь	3,16
Lys 25	Asp 54	H	H2	ионная и H-связь	3,18
Lys 25	Asp 52	H	H2	ионная и H-связь	3,24
Lys 25	Asp 55	H	H2	ионная связь	2,89

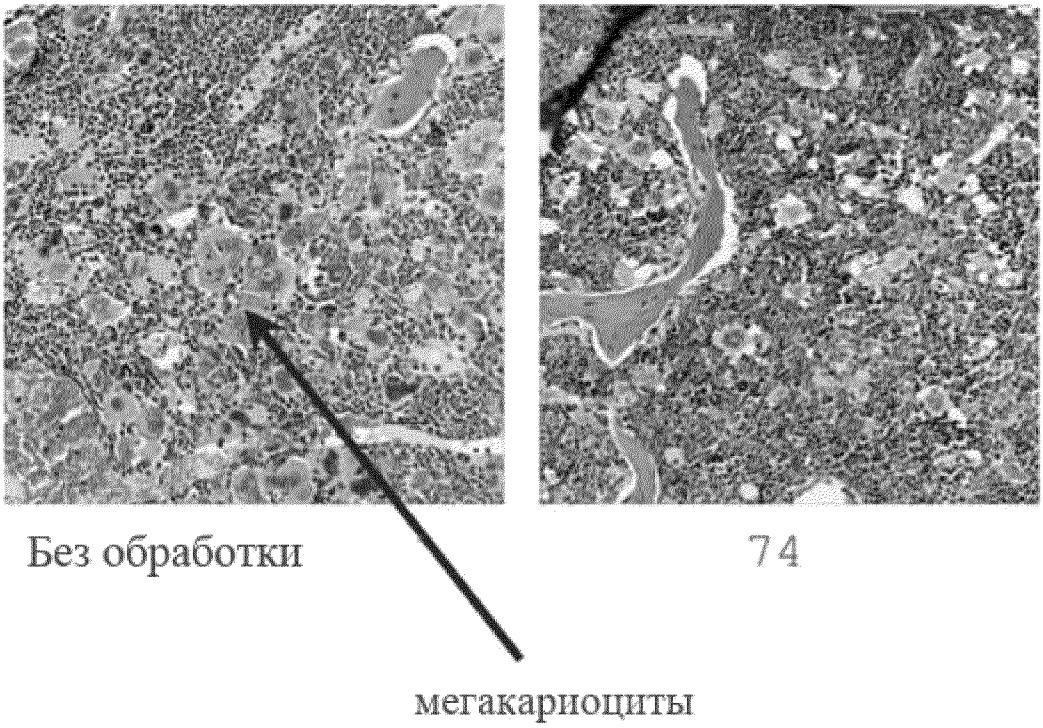
ФИГ. 17C



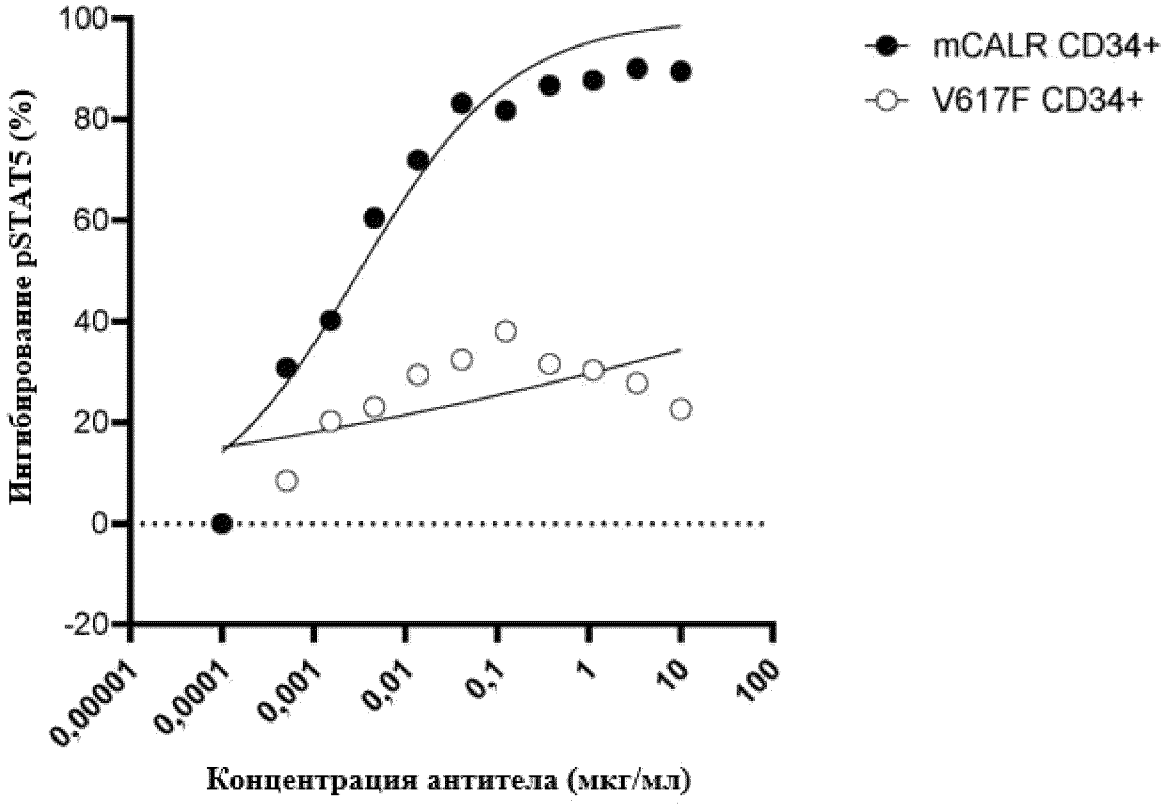
ФИГ. 18A



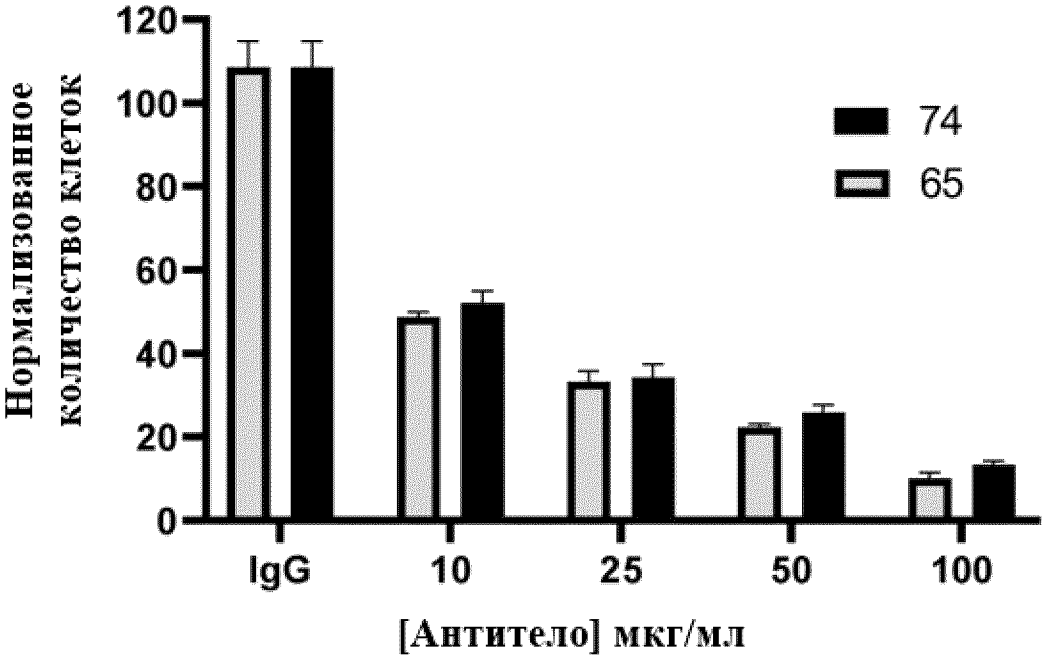
ФИГ. 18B



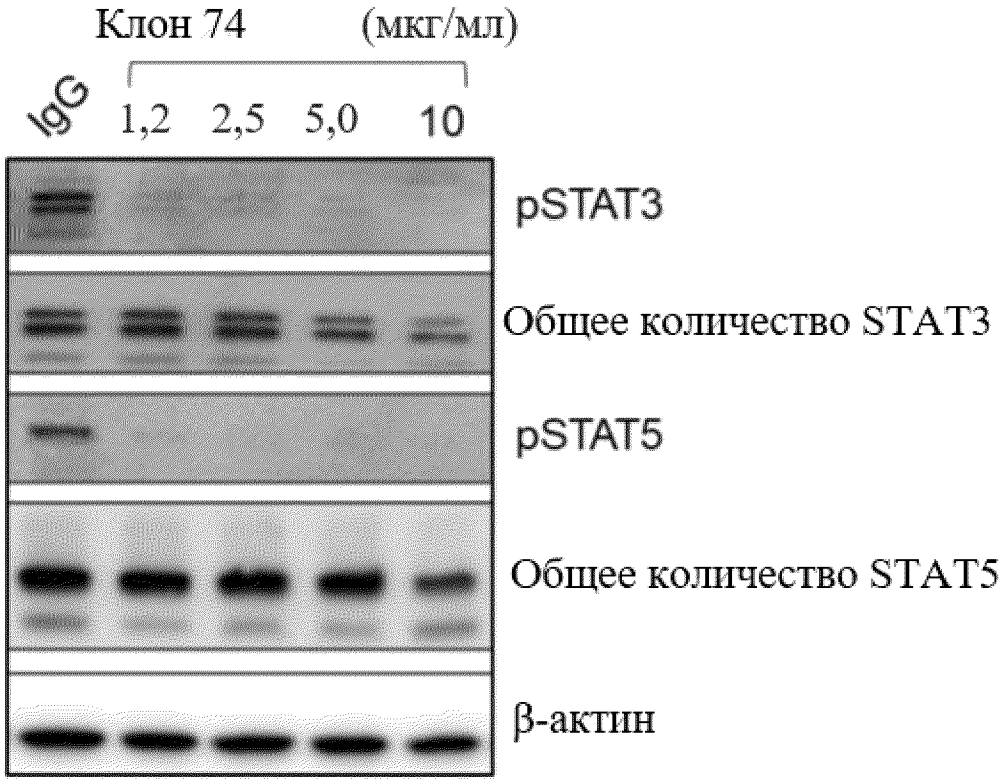
ФИГ. 18C



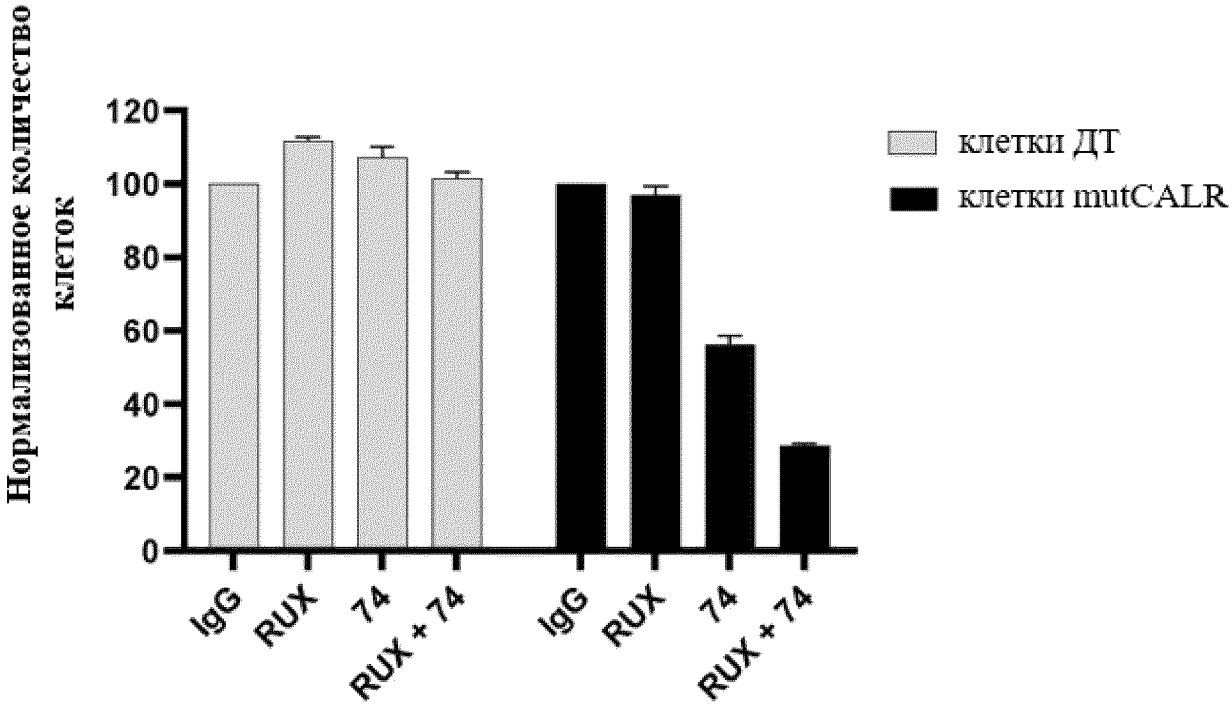
ФИГ. 19A



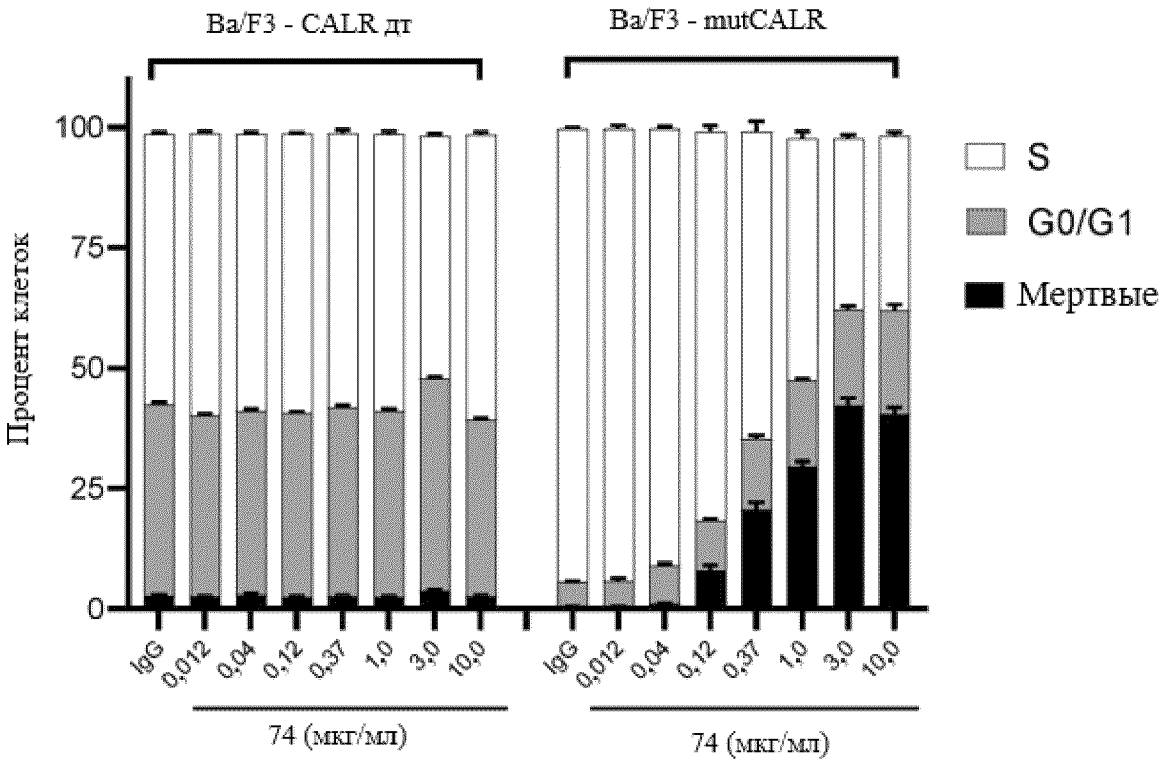
ФИГ. 19B



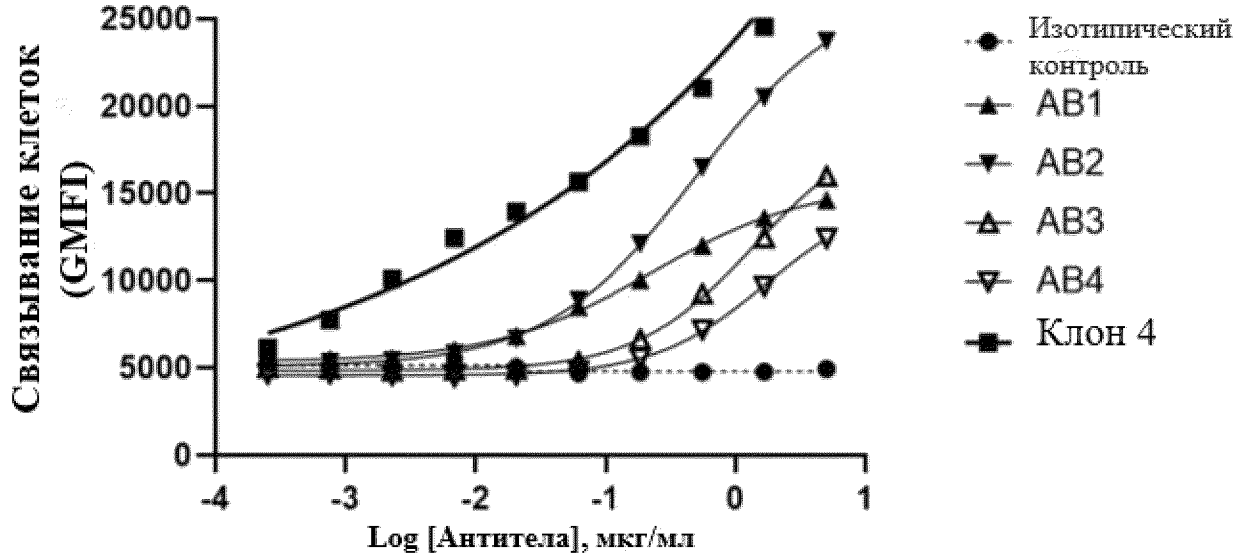
ФИГ. 19C



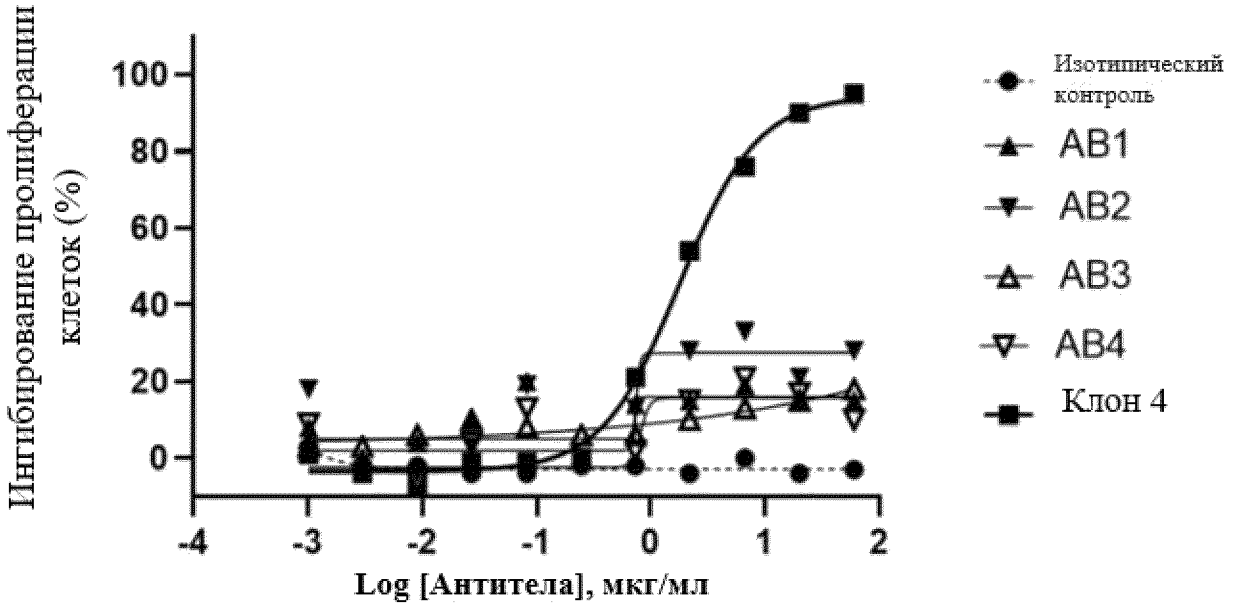
ФИГ. 19D



ФИГ. 20



ФИГ. 21A



ФИГ. 21B