

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991920** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.02.18

(51) Int. Cl. *C07K 16/18* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.02.15

(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ Тау И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/460,642; 62/583,400

(32) 2017.02.17; 2017.11.08

(33) US

(86) PCT/US2018/018415

(87) WO 2018/152359 2018.08.23

(71) Заявитель:
ДЕНАЛИ ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чэнь Сяочэн, Деннис Марк С., Кейн
Лесли Энн, Ким То Чин, Люкок
Джозеф В., Пода Суреш, Рахит Риши,
Шукла Ринкан, Сильверман Адам П.
(US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) В одном аспекте предлагаются антитела, которые специфически связываются с белком Тау человека. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 полноразмерного Тау человека, эпитоп в пределах остатков 251-270 и/или остатков 346-360 полноразмерного Тау человека или эпитоп в пределах остатков 186-205 полноразмерного Тау человека. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с фосфорилированным Тау человека, нефосфорилированным Тау человека и/или множественными сплайс изоформами Тау человека. Описанное в данном документе антитело против Тау также может включать один или два модифицированных Fc-полипептида.

A1

201991920

201991920

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ ТАУ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Уровень техники

Агрегация белка Тау и нейрофибриллярные клубки являются общими признаками при ряде нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и лобно-височную деменцию. Тау экспрессируется на высоком уровне в нейронах и выполняет функцию стабилизации микротрубочек и способствует сборке тубулина в микротрубочках. Фосфорилирование белка Тау является основным механизмом, с помощью которого регулируется функция Тау. Однако ненормальное гиперфосфорилирование Тау может привести к агрегации Тау. Считается, что после начала агрегации Тау, агрегаты действуют как матрицы (или «затравки») для неправильного сворачивания нативного Тау в мозге, что приводит к продолжительному распространению агрегатов Тау и образованию нейрофибриллярных клубков.

По-прежнему существует потребность в терапевтических средствах, которые нацелены на Тау и предотвращают образование затравок Тау и их распространение.

Краткое описание сущности изобретения

В одном аспекте предоставляются антитело (или его антиген-связывающие части), которые специфически связываются с белком Тау человека. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 6 аминокислот в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 6 смежных аминокислот в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько (например, одну, две, три, четыре, пять или все шесть) областей, определяющих комплементарность, (CDR) выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности

последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 26 и 42 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 26 и 42;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 27, 43 и 50 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько (например, одну, две, три, четыре, пять или все шесть) CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26 и 42;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из

CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности по меньшей мере, 90% (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99%, или 100% идентичность последовательности) с любой из SEQ ID NO: 21 и 40. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с любой из SEQ ID NO: 25, 41 и 45. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 21 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 40 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 41. В

некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 40 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность, (CDR), выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 24, 155 и 622 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 24, 155 и 622;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 и 623 или

имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27 и 623; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619, и 624.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 24, 155 и 622;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 и 623; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617, и 620; CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621; и CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 24, 155 и 622.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618; CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 и 623; и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22,

которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 463.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 146 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 464.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность, (CDR) выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) к аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 23 и 588 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 23 и 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 158 и 448-458 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458; (e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, имеющую идентичность последовательности, по меньшей мере,

90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 28 и 461 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 588; и (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит (a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458; (b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело (или его антигенсвязывающая часть), которое специфически связывается с белком Тау человека,

распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 и/или остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп в пределах остатков 256-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает эпитоп, содержащий последовательность SKIGS в пределах остатков 251-270 и/или остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько (например, одну, две, три, четыре, пять или все шесть) CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 9, 17 и 47 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 9, 17 и 47;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 10;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности

последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью любой одной из SEQ ID NO: 15, 20 и 49 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 15, 20 и 49.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько (например, одну, две, три, четыре, пять или все шесть) CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 9, 17 и 47;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 15, 20 и 49.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, CDR1 легкой цепи, содержащую

тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с любой из SEQ ID NO: 8, 16, 29 и 32. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с любой из SEQ ID NO: 12, 19, 31 и 34. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с любой из SEQ ID NO: 8, 16, 29 и 32 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (90%, 92%, 94%, 96%, 98 %, 99% или 100% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 12, 19, 31 и 34. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 8 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах

осуществления указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 16 и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 29 и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 32 и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 34.

В другом аспекте предоставлено изолированное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с белком Тау человека и распознают эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть распознают эпитоп в пределах остатков 186-200 или остатков 191-205 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность, (CDR) выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 168 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 168;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности

последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 169 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 169;

(с) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 170 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 170;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 172 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 172;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 173 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 173; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 174 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 174.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168; CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168; CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; и CDR3 тяжелой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 167. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 171. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 167 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 171.

В другом аспекте выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которое специфически связывается с белком Тау человека и распознает эпитоп, который является таким же или по существу таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела 19F7.C9 или 24D2.B2 предоставляются. В некоторых вариантах осуществления эпитоп распознаваемый клоном антитела 19F7.C9 или 24D2.B2 содержит один или несколько остатков в пределах остатков 50-421 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления эпитоп распознаваемый клоном антитела 19F7.C9 или 24D2.B2 находится в пределах остатков 50-421 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления в любом из антител против Тау, описанных в данном документе, антитело содержит первый Fc-полипептид и, необязательно, второй Fc-полипептид. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид.

В некоторых вариантах осуществления в любом из антител против Тау, описанных в данном документе, антитело содержит:

(a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую первую переменную область, которая специфически связывается с белком Тау человека, причем первая антигенсвязывающая часть содержит (i) первую тяжелую цепь, содержащую первый Fc-полипептид, и (ii) первую легкую цепь; а также

(b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую вторую переменную область, которая специфически связывается с белком Тау человека, причем вторая антигенсвязывающая часть содержит (i) вторую тяжелую цепь, содержащую второй Fc-полипептид, и (ii) вторую легкую цепь;

причем первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид образуют Fc-димер.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид.

В некоторых вариантах осуществления первая и вторая переменные области распознают один и тот же эпитоп в белке Тау человека. В других вариантах осуществления первая и вторая переменные области распознают разные эпитопы в белке Тау человека.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид, каждый, содержат модификации, которые способствуют гетеродимеризации. В некоторых вариантах осуществления один из Fc-полипептидов имеет замену T366W, а другой Fc-полипептид имеет замены T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат нативный сайт связывания FcRn. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат модификацию, которая изменяет связывание FcRn.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид не имеют эффекторной функции. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат модификацию, которая

ослабляет эффекторную функцию. В некоторых вариантах осуществления модификации, которые ослабляют эффекторную функцию, включают замены Ala в положении 234 и Ala в положении 235 согласно нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат аминокислотные замены относительно нативной последовательности Fc, которые увеличивают период полужизни в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены включают замены Trp в положении 252, Thr в положении 254 и Glu в положении 256 согласно нумерации EU. Альтернативно, в других вариантах осуществления аминокислотные замены включают замены Leu в положении 428 и Ser в положении 434 согласно нумерации EU. Альтернативно, в дополнительных вариантах осуществления аминокислотные замены включают замену Ser или Ala в положении 434 согласно нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид специфически связываются с рецептором трансферрина. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат, по меньшей мере, две замены в положениях, выбранных из группы, состоящей из 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 и 421, согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат замены, по меньшей мере, в трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или девяти положениях.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид дополнительно содержат одну, две, три или четыре замены в положениях, включающих 380, 391, 392 и 415, согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид дополнительно содержат одну, две или три замены в положениях, включающих 414, 424 и 426, согласно нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат Trp в положении 388. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат ароматическую аминокислоту в положении 421. В некоторых вариантах осуществления ароматическая аминокислота в положении 421 представляет собой Trp или Phe.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат, по меньшей мере, одно положение, выбранное из следующего: положение 380 представляет собой Trp, Leu или Glu; положение 384 представляет собой Trp или Phe; положение 386 представляет собой Thr; положение 387 представляет собой Glu; положение 388 представляет собой Trp; положение 389 представляет собой Ser, Ala,

Val или Asn; положение 390 представляет собой Ser или Asn; положение 413 представляет собой Thr или Ser; положение 415 представляет собой Glu или Ser; положение 416 представляет собой Glu; и положение 421 представляет собой Phe.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 положений, выбранных из следующих: положение 380 представляющего собой Trp, Leu, или Glu; положение 384 представляющего собой Tyr или Phe; положение 386 представляющего собой Thr; положение 387 представляющего собой Glu; положение 388 представляющего собой Trp; положение 389 представляющего собой это Ser, Ala, Val или Asn; положение 390 представляющего собой Ser или Asn; положение 413 представляющего собой Thr или Ser; положение 415 представляющего собой Glu или Ser; положение 416 представляющего собой Glu; и положение 421 представляющего собой Phe.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат 11 положений следующим образом: положение 380 представляющего собой Trp, Leu или Glu; положение 384 представляющего собой Tyr или Phe; положение 386 представляющего собой Thr; положение 387 представляющего собой Glu; положение 388 представляющего собой Trp; положение 389 представляющего собой это Ser, Ala, Val или Asn; положение 390 представляющего собой Ser или Asn; положение 413 представляющего собой Thr или Ser; положение 415 представляющего собой Glu или Ser; положение 416 представляющего собой Glu; и положение 421 представляющего собой Phe.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид имеют домен CH3 с, по меньшей мере, 85%, идентичностью, по меньшей мере, 90% идентичностью или, по меньшей мере, 95% идентичностью с аминокислотами 111-217 любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления остатки, по меньшей мере, в 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 из положений, соответствующих позициям индекса EU 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 и 426 любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475 не удаляются или не заменяются.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 283-286 и 626-628. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит второй Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 279-282 и 629-631.

В некоторых вариантах осуществления в любом из антител против Тау, описанных в данном документе, антитело содержит первый Fc-полипептид, имеющий

полипептид антитела связываются с апикальным доменом рецептора трансферрина. В некоторых вариантах осуществления связывание антитела или его антигенсвязывающей части с рецептором трансферрина по существу не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина.

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид имеют, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80%, 90%, 92% или 95% идентичности аминокислотной последовательности с соответствующим Fc-полипептидом дикого типа (например, Fc-полипептид дикого типа, который представляет собой Fc-полипептид человеческого IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4).

В некоторых вариантах осуществления проникновение антитела или его антигенсвязывающей части в мозг больше, чем проникновение антитела или его антигенсвязывающей части без модификаций первого Fc-полипептида и/или второго Fc-полипептида, которые приводят к связыванию рецептора трансферрина. В некоторых вариантах осуществления проникновение антитела или его антигенсвязывающей части в мозг составляет в, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или в 100 раз больше по сравнению с проникновением антитела или его антигенсвязывающей части без модификаций в первом Fc-полипептиде и/или втором Fc-полипептиде, которые приводят к связыванию рецептора трансферрина.

В других вариантах осуществления один из Fc-полипептидов антитела против Тау не модифицирован для связывания с рецептором гематоэнцефалического барьера, а другой Fc-полипептид антитела против Тау модифицирован для специфического связывания с рецептором трансферрина.

В другом аспекте данное раскрытие относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающей части, содержащим один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d)

CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 602 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 604. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 604.

В другом аспекте данное раскрытие относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающей части, содержащему один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 602 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность,

которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 616. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 616.

В другом аспекте данное раскрытие относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающей части, содержащим один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450; (e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 602 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 463. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 463.

В другом аспекте данное раскрытие относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающей части, содержащим один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 603 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 604. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 603, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 604.

В другом аспекте данное раскрытие относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающей части, содержащим один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d)

CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 603 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 616. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 603, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 616.

В другом аспекте данное раскрытие относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающей части, содержащим один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из: (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450; (e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450; (e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (идентичность последовательности 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, 99% или 100%) с SEQ ID NO: 603 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (90%, 92%, 94%,

96%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 463. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 603, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 463.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 342-353 и 516-522.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 354-365 и 523-529.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 366-377 и 530-536.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 378-389 и 537-543.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 390-401 и 544-550.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 402-413 и 551-557.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 271-278, 476-479 и 558-564.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc - полипептид, включающий последовательность любой из SEQ ID NO: 480-491 и 565-571.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 492-503 и 572-578.

В некоторых вариантах осуществления предыдущих шести аспектов выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 504-515 и 579-585.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид слит с

вариабельной областью тяжелой цепи выделенного антитела.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид связывается с апикальным доменом рецептора трансферрина. В некоторых вариантах осуществления связывание антитела или его антигенсвязывающей части с рецептором трансферрина по существу не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80%, 90%, 92% или 95% идентичности аминокислотной последовательности с соответствующим Fc-полипептидом дикого типа. В некоторых вариантах осуществления соответствующий Fc-полипептид дикого типа представляет собой Fc-полипептид человеческого IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления проникновение в мозг антитела или его антигенсвязывающей части, по меньшей мере, в десять раз больше по сравнению с проникновением антитела или его антигенсвязывающей части без модификации Fc-полипептида, которая приводит к связыванию рецептора трансферрина.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело (или его антигенсвязывающая часть) специфически связывается с белком Тау человека с аффинностью связывания менее чем около 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с белком Тау человека со сродством связывания от около 1 пМ до около 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с белком Тау человека со сродством связывания от около 50 пМ до около 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с фосфорилированным белком Тау человека и/или нефосфорилированным белком Тау человека. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается как с фосфорилированным белком Тау человека, так и с нефосфорилированным белком Тау человека. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с двумя или более сплайс-изоформами человеческого белка Тау, выбранного из группы, состоящей из 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается со всеми сплайс-изоформами 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R человеческого белка Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с нефосфорилированной формой и/или фосфорилированной формой двух или более (например, 2, 3, 4, 5 или 6) сплайс-изоформ 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R, и 0N3R. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается как с

нефосфорилированной формой, так и с фосфорилированной формой для каждой из сплайс-изоформ 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело проявляет перекрестную реактивность с белком Тау обезьяны яванского макака (*Сynomolgus*) и/или с белком Тау мыши.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело (или его антигенсвязывающая часть) представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело является полностью человеческим антителом. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая часть представляет собой Fab, F(ab')₂, scFv или двухвалентный scFv.

В другом аспекте представлены антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с белком Тау человека. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит Fc-полипептид. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид содержит одну или несколько модификаций, описанных в данном документе, например, для стимулирования гетеродимеризации, снижения эффекторной функции, увеличения периода полужизни в сыворотке и/или связывания с рецептором трансферрина. В качестве неограничивающего примера антигенсвязывающий фрагмент может включать Fab-фрагмент, который дополнительно содержит Fc-полипептид, например, слитый Fab-Fc. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат одну или несколько модификаций, описанных в данном документе, например, для стимулирования гетеродимеризации, снижения эффекторной функции, увеличения периода полужизни в сыворотке и/или связывания с рецептором трансферрина. В качестве неограничивающего примера антигенсвязывающий фрагмент может включать фрагмент F(ab')₂, который дополнительно содержит первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид, например, слияние F(ab')₂-Fc.

В другом аспекте предложены фармацевтические композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело, которое специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, и

дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

В другом аспекте предлагаются мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело представляет собой биспецифическое антитело, содержащее антитело, которое специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе.

В еще одном аспекте предлагаются выделенные полинуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления выделенный полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую изолированное антитело, которое специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе. В другом аспекте предлагаются векторы и клетки-хозяева, содержащие такой изолированный полинуклеотид.

В еще одном аспекте предлагаются антитела, которые конкурируют за специфическое связывание с белком Тау человека с антителом, как описано в данном документе.

В еще одном аспекте, предоставляются способы предотвращения, уменьшения или ингибирования Тау олигомеризации и/или агрегации Тау (например, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела (или антигенсвязывающей части), которое специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции или биспецифического антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нейродегенеративное заболевание, такое как тауопатия (например, нейродегенеративная тауопатия).

В еще одном аспекте предлагаются способы предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау в головном мозге субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела (или антигенсвязывающей части), которое специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции или биспецифического антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нейродегенеративное заболевание, такое как тауопатия (например, нейродегенеративная тауопатия).

В еще одном аспекте предлагаются способы лечения нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание

представляет собой тауопатию (например, нейродегенеративную тауопатию). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела (или антигенсвязывающей части), которое специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции или биспецифического антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративная тауопатия выбрана из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, первичной возрастной тауопатии, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP - progressive supranuclear palsy), лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, деменции с аргирофильными гранулами, болезни Гуам (комплекс боковой амиотрофический склероз — паркинсонизм — деменция), кортикобазальной дегенерации, хронической травматической энцефалопатии, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции пугулистика, диффузных нейрофибриллярных сплетений с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции Глосса, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, глобулярной глиальной тауопатии, Гваделупского паркинсонизма с деменцией, Гваделупской PSP, болезни Халлевордена-Шпатца, миозита с тельцами включения, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Паркинсона, болезни Пика, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкоркового глиоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Хантингтона и деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративная тауопатия представляет собой болезнь Альцгеймера.

В другом аспекте предложены антитела против Тау для применения в способе предотвращения, уменьшения или ингибирования олигомеризации Тау и/или агрегации Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтическая композиция или биспецифическое антитело, содержащее антитело против Тау, как описано в данном документе, предназначены для использования в способе предотвращения, уменьшения или ингибирования олигомеризации Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или

фармацевтическая композиция или биспецифическое антитело, содержащее антитело против Тау, как описано в данном документе, предназначены для использования в способе предотвращения, уменьшения или ингибирования агрегации Тау.

В еще одном аспекте предложены антитела против Тау для применения в способе предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау (например, в головном мозге субъекта). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтическая композиция или биспецифическое антитело, содержащее антитело против Тау, как описано в данном документе, предназначено для использования в способе предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау.

В еще одном аспекте, предоставляются антитела против Тау для применения в способе лечения нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой тауопатию (например, нейродегенеративную тауопатию). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтическая композиция или биспецифическое антитело, содержащее антитело против Тау, как описано в данном документе, предназначены для использования в способе лечения нейродегенеративного заболевания (например, тауопатии). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с белком Тау человека, как описано в данном документе, или фармацевтическая композиция или биспецифическое антитело, содержащее антитело против Тау, как описано в данном документе, предназначены для использования в способе лечения нейродегенеративных тауопатий, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, первичной возрастной тауопатии, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP - progressive supranuclear palsy), лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, деменции с аргирофильными гранулами, болезни Гуам (комплекс боковой амиотрофической склероз — паркинсонизм — деменция), кортикобазальной дегенерации, хронической травматической энцефалопатии, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции пугулистика, диффузных нейрофибрилярных сплетений с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции Глосса, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, глобулярной глиальной тауопатии, Гваделупского паркинсонизма с деменцией,

Гваделупской PSP, болезни Халлевордена-Шпатца, миозита с тельцами включения, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, деменции с преобладанием нейрофибрилярных клубков, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидопонтонно-нигральной дегенерации, болезни Паркинсона, болезни Пика, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкоркового глиоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Хантингтона и деменции с преобладанием нейрофибрилярных клубков.

В еще одном аспекте обеспечивается применение антитела против Тау, описанного в данном документе (или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции или биспецифического антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе), для получения лекарственного средства для предотвращения, уменьшения или ингибирования олигомеризации Тау и/или для предотвращения, уменьшения или ингибирования агрегации Тау.

В еще одном аспекте обеспечивается применение антитела против Тау, описанного в данном документе (или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции или биспецифического антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе), для изготовления лекарственного средства для предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау (например, в головном мозге субъекта).

В еще одном аспекте обеспечивается применение антитела против Тау, описанного в данном документе (или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, или фармацевтической композиции или биспецифического антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе), для изготовления лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания (например, таупатии). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, как описано в данном документе, предназначено для изготовления лекарственного средства для лечения таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, первичной возрастной таупатии, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP - progressive supranuclear palsy), лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, деменции с аргирофильными гранулами, болезни Гуам (комплекс боковой амиотрофической склероз — паркинсонизм — деменция), кортикобазальной дегенерации, хронической травматической энцефалопатии, болезни Крейцфельда-Якоба, деменции пугулистика, диффузных нейрофибрилярных сплетений с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной

датской деменции Глосса, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, глобулярной глиальной тауопатии, Гваделупского паркинсонизма с деменцией, Гваделупской PSP, болезни Халлевордена-Шпатца, миозита с тельцами включения, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, деменции с преобладанием нейрофибрилярных клубков, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидопонтонно-нигральной дегенерации, болезни Паркинсона, болезни Пика, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкоркового глиоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Хантингтона и деменции с преобладанием нейрофибрилярных клубков.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Рабочий процесс обнаружения антител против Тау с использованием технологии фагового дисплея.

Фиг. 2А-2D. Получение Тау-антигена. (А) Аминокислотная последовательность Тау, продуцируемая в *E. coli*, включая тэг His6-Smt3 (SEQ ID NO: 3). (В) ДСН-ПААГ гель исходного нерасщепленного продукта Тау и Тау, расщепленного убиквитин-подобной специфической протеазой 1 (Upr1) для удаления тэга. (С) ДСН-ПААГ гель конечного очищенного немеченого рекомбинантного Тау (r-Тау) антигена («Тау-441»). (D) Вестерн-блоты, демонстрирующие фосфорилирование r-Тау. NT7 представляет собой коммерчески доступное антитело против Тау, включенное в качестве контроля на общее содержание Тау.

Фиг. 3. Выравнивание последовательностей клона 1С7 с переменными 4 каппа иммуноглобулина человека (IGKV4) (легкая цепь) и переменными 3 иммуноглобулина (IGHV3) (тяжелая цепь) последовательностями. Номера по Кабату, которые заштрихованы, представляют положения Вернье (Vernier positions), которые образуют критические контакты в антителе, чтобы поддержать его взаимодействие с антигеном. В последовательности 1С7 заштрихованные аминокислоты представляют положения, которые отличаются по отношению к соответствующим последовательностям IGKV4 или IGHV3.

Фиг. 4. Выравнивание последовательностей клона 1А1 с последовательностями переменной 2 каппа иммуноглобулина человека (IGKV2) (легкая цепь) и тяжелой переменной 1 иммуноглобулина человека (IGHV1) (тяжелая цепь). Номера по Кабату, которые заштрихованы, представляют положения Вернье (Vernier positions), которые образуют критические контакты в антителе, чтобы поддержать его взаимодействие с антигеном. В последовательности 1А1 заштрихованные аминокислоты представляют

положения, которые отличаются по отношению к соответствующим последовательностям IGKV2 или IGHV1.

Фиг. 5. Выравнивание последовательностей клона 1A5 с последовательностями переменной 2 каппа иммуноглобулина человека (IGKV2) (легкая цепь) и тяжелой переменной 1 иммуноглобулина человека (IGHV1) (тяжелая цепь). Номера по Кабату, которые заштрихованы, представляют положения Вернье, которые образуют критические контакты в антителе, чтобы поддержать его взаимодействие с антигеном. В последовательности 1A5 аминокислоты, которые заштрихованы, представляют положения, которые отличаются по отношению к соответствующим последовательностям IGKV2 или IGHV1.

Фиг. 6. Выравнивание последовательностей клона 1D10 с последовательностями переменной 2 каппа иммуноглобулина человека (IGKV2) (легкая цепь) и тяжелой переменной 1 иммуноглобулина человека (IGHV1) (тяжелая цепь). Номера по Кабату, которые заштрихованы, представляют положения Вернье, которые образуют критические контакты в антителе, чтобы поддержать его взаимодействие с антигеном. В последовательности 1D10 заштрихованные аминокислоты представляют положения, которые отличаются по отношению к соответствующим последовательностям IGKV2 или IGHV1.

Фиг.7. Выравнивание последовательностей клона 1G7 с последовательностями переменной 2 каппа иммуноглобулина человека (IGKV2) (легкая цепь) и тяжелой переменной 1 иммуноглобулина человека (IGHV1) (тяжелая цепь). Номера по Кабату, которые заштрихованы, представляют положения Вернье (Vernier positions), которые образуют критические контакты в антителе, чтобы поддержать его взаимодействие с антигеном. В последовательности 1G7 заштрихованные аминокислоты представляют положения, которые отличаются относительно соответствующих последовательностей IGKV2 или IGHV1.

Фиг. 8. ИФА химерных антител IgG 1A5, 1C7, 1G7 и 1D10, анализирующий связывание антител со всеми сплайс-изоформами Тау человека (Tau441 (2N4R), Tau352 (0N3R), Tau381 (1N3R), Tau410 (2N3R), Tau383 (0N4R) и Tau412 (1N4R)) и гиперфосфорилированным Tau441 (p-Tau).

Фиг. 9А-9Е. Анализ Biacore™ связывания химерного IgG с полноразмерным Тау человека (Tau441) для антител 1C7 (А), 1А1 (В), 1А5 (С), 1D10 (D) и 1G7 (Е).

Фиг. 10А и 10В. Эпитопы отобранных клонов химерных IgG. (А) Клон 1C7 распознает эпитоп в пределах аминокислот 111-125 человеческого Тау 2N4R (SEQ ID NO: 1). (В) Клон 1А1 распознает эпитоп в пределах аминокислот 251-270 Тау 2N4R человека

(SEQ ID NO: 1) с наиболее сильным связыванием в пределах аминокислот 256-270 (подчеркнуто), а также распознает эпитоп в пределах аминокислот 346- 360 человека Тау 2N4R (SEQ ID NO: 1).

Фиг. 11. Эпитопное подтверждение клонов химерных IgG 1A1, 1A5, 1D10 и 1G7 и анализ фосфорилирования. Верхняя панель: пептид, соответствующий аминокислотам 251-270 SEQ ID NO: 1. Были протестированы четыре различных пептида, соответствующих эпитопу 251-270 SEQ ID NO: 1: нефосфорилированный пептид, пептид, фосфорилированный по серину в положении 258 (pSer258), пептид, фосфорилированный по серину в положении 262 (pSer262), и пептид, имеющий как pSer258, так и pSer262. Нижняя панель: пептид, соответствующий аминокислотам 346-360 SEQ ID NO: 1. Были протестированы четыре различных пептида, соответствующих эпитопу 346-360 SEQ ID NO: 1: нефосфорилированный пептид, пептид, фосфорилированный по серину в положении 352 (pSer352), пептид, фосфорилированный по серину в положении 356 (pSer356), и пептид, имеющий как pSer352, так и pSer356. Для каждого анализа пептиды анализировали в разведениях 250, 125, 63,5, 31,25, 15,6, 7,8, 3,9 и 0 нг (слева направо).

Фиг. 12А и 12В. Клоны химерных IgG 1A1 и 1C7 ингибируют образование затравок Тау лизатом мозга человека. (А) Биосенсорные клетки Тау FRET высевают и затем инкубируют в течение 24 часов в присутствии лизата человеческого мозга, содержащего Тау, затем фиксируют и визуализируют на предмет агрегации Тау (FRET). (В) Предварительная инкубация антител Тау с лизатом мозга ингибировала образование затравок и агрегацию Тау для эталонных антител (Ab306), 1A1 и 1C7. Анти-RSV использовали в качестве отрицательного контроля.

Фиг. 13. Фармакокинетический анализ *in vivo* для клонов химерных IgG 1A1 и 1C7.

Фиг. 14А и 14В. ИФА химерного антитела против Тау 1C7, анализирующий связывание антитела с вариантами полноразмерного Тау дикого типа с единичными аланиновыми мутациями.

Фиг. 15А. Схема 7-дневного исследования связывания с мишенями в плазме клонов химерных IgG 1C7 и 1A1 у трансгенных мышей PS19 Тау.

Фиг. 15В. Клоны химерного IgG 1A1 и 1C7 оба имели ожидаемую ФК в плазме по сравнению с отрицательным контролем или эталонными анти-Тау клонами (Ab306 или Ab017).

Фиг. 15С. Общие уровни Тау в плазме увеличивались через 2 дня после введения антитела против Тау Ab017, клона химерного IgG 1C7 или клона химерного IgG 1A1 и оставались высокими в течение, по меньшей мере, 7 дней после введения дозы.

Фиг. 15D. Уровни связанного Тау в плазме также увеличивались через 2 дня после

введения дозы антитела против Тау Ab017, клона химерного IgG 1C7 или клона химерного IgG 1A1. Этот эффект хорошо сохранялся в клоне химерного IgG 1C7 в течение, по меньшей мере, 7 дней после введения дозы.

Фиг. 16А. Схема 2-дневного исследования связывания с мишенями клона химерного IgG 1C7 у трансгенных мышей PS19 Тау.

Фиг. 16В-16D. Клон химерного IgG 1C7 имеет ожидаемое значение ФК в плазме и мозге по сравнению с отрицательным контролем или эталонным антителом против Тау Ab017.

Фиг. 16Е и 16F. И клон химерного IgG 1C7, и эталонное антитело против Тау Ab017 значительно повышали уровни общего (Е) и связанного (F) Тау в плазме через 2 дня после введения дозы.

Фиг. 16G. Клон химерного IgG 1C7 также связывается с Тау в ЦНС, на что указывает наблюдаемое увеличение связанного Тау в СМЖ (цереброспинальная жидкость) через 2 дня после введения дозы.

Фиг. 17. Клон химерного IgG 1C7 и эталонное антитело против Тау Ab017 были способны вывести Тау из СМЖ пациента с болезнью Альцгеймера (БА), анти-Тау 1A1 было не способно, что указывает на то, что эпитоп для антитела 1A1 либо отсутствует, либо недоступен в Тау в СМЖ.

Фиг. 18. Рабочий процесс обнаружения антител против Тау с использованием гибридной технологии.

Фиг. 19А-19С. ИФА мышинных антител гибридомы против Тау 17G2.A1 (А), 19F7.C9 (В) и 24D2.B2 (С) анализирующий связывание указанных антител с рекомбинантным Тау441 (r-Тау), гиперфосфорилированным Тау441 (p-Тау), Тау441 яванца (супо-Тау), сплайс-изоформами человеческого Тау (Тау352 (0N3R), Тау383 (0N4R), Тау381 (1N3R), Тау410 (2N3R) и Тау441 (2N4R)), укороченным по N-концу Тау (Тау (50-441)) и укороченным по С-концу Тау (Тау (1-421)).

Фиг. 20А-20С. Анализ Viacore™ антител гибридомы против Тау, связывающихся с полноразмерным Тау человека (Тау441) для антител 17G2.A1 (А), 19F7.C9 (В) и 24D2.B2 (С).

Фиг. 21. Анти-Тау 17G2.A1 связывается с Тау в спинномозговой жидкости человека (СМЖ) от пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

Фиг. 22А и 22В. ИФА мышинного антитела гибридомы против Тау 17G2.A1 анализирующий прямое связывание (А) и конкурентное связывание (В) антитела с эпитопом GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO: 178).

Фиг. 23А-23С. Репрезентативные сенсограммы связывания антитела против Тау

1C7/3C.35.21 с Тау человека (400 пМ) (А), связывания клона химерного 1C7 IgG с Тау человека (440 пМ) (В) и связывание антитела против Тау 1C7/3C.35.21 с рецептором трансферрина (TfR) (С).

Фиг. 24. Репрезентативная сенсограмма, демонстрирующая, что антитело против Тау 1C7/3C.35.21 связывается с Тау и TfR (след А) или только с Тау (след В). Не наблюдается взаимодействия между Тау и TfR в отсутствие 1C7/3C.35.21 (след С), и ни 1C7/3C.35.21, ни TfR не связываются с наконечниками датчика неспецифично (след D).

Фиг. 25. Клоны химерных IgG 1C7 (Тау^{1C7}) и Тау^{1C7/3C.35.21} ингибируют образование затравок Тау лизатом человеческого мозга. Предварительная инкубация Тау-антител с лизатом мозга ингибировала образование затравок и агрегацию Тау для Тау^{1C7} и Тау^{1C7/3C.35.21}.

Фиг. 26А и 26В. Фармакокинетический анализ *in vivo* (концентрации в плазме (Фиг. 26А) и значения клиренса (Фиг. 26В)) для различных клонов против Тау.

Подробное описание сущности изобретения

I. ВВЕДЕНИЕ

Данное изобретение относится к открытию антител, которые обладают способностью специфически связываться с белком Тау. В одном аспекте предлагаются антитела, обладающие способностью специфически связываться как с фосфорилированным белком Тау, так и с нефосфорилированным белком Тау. В некоторых вариантах осуществления антитела против Тау, описанные в данном документе, специфически связываются с множественными изоформами Тау человека (2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и/или 0N3R). В некоторых вариантах осуществления антитела против Тау также проявляют перекрестную реактивность с Тау мыши и/или обезьяны яванского макака (*Сynomolgus*) Тау.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает более одного эпитопа белка Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау слито с модифицированным Fc-полипептидом, который специфически связывается с рецептором трансферрина. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько модификаций, которые способствуют гетеродимеризации, ослабляют эффекторную функцию и/или увеличивают период полужизни в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит нативный сайт связывания FcRn. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело к двум эпитопам. Как описано ниже в разделе «Примеры», были

идентифицированы антитела против Тау, которые распознают два разных эпитопа в полном размере Тау. Тау является фосфопротеином, и фосфорилирование Тау может влиять на способность антитела связываться с эпитопом, который антитело распознает в нефосфорилированном состоянии. Таким образом, для связывания с фосфорилированной формой Тау, в которой эпитоп содержит сайт фосфорилирования, антитела к двум эпитопам обеспечивают преимущество, заключающееся в способности распознавать второй сайт связывания в случае, когда один сайт связывания в антигене Тау был фосфорилирован. Кроме того, как описано ниже, были идентифицированы антитела против Тау, которые распознают эпитоп Тау как в его нефосфорилированной форме, так и в ее фосфорилированной форме.

Антитела против Тау, описанные в данном документе, полезны в качестве неограничивающих примеров для предотвращения, уменьшения или ингибирования патологического образования затравок, распространения, олигомеризации и/или агрегации Тау. Соответственно, антитела по данному изобретению полезны для профилактики или лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как тауопатия (например, болезнь Альцгеймера).

II. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Как используется в данном документе, формы единственного числа подразумевают множественное число, если содержание явно не предписывает иное. Таким образом, например, ссылка на «антитело», необязательно, включает комбинацию двух или более таких молекул и тому подобное.

Используемые в данном документе термины «около» и «приблизительно» при использовании для изменения количества, указанного в числовом значении или диапазоне, указывают, что числовое значение, а также разумные отклонения от значения, известного специалисту в данной области техники, например, $\pm 20\%$, $\pm 10\%$ или $\pm 5\%$ находятся в пределах предполагаемого смысла приведенного значения.

Используемый в данном документе термин «Тау-белок»/«белок Тау» относится к нативному (т. е. дикого типа) Тау-белку/белку Тау из любого источника от позвоночных, такого как, но не ограничиваясь этим, человеческие приматы, не являющиеся человеком (например, обезьяна яванский макак (*Сynomolgus*)), грызуны (например, мыши) и другие млекопитающие. Используемый в данном документе термин «Тау-белок» охватывает «полноразмерный» Тау-белок, имеющий длину 441 аминокислоту (SEQ ID NO: 1), а также другие встречающиеся в природе изоформы Тау. Специалист в данной области поймет, что у человека существует шесть изоформ Тау, которые являются результатом альтернативного сплайсинга гена, кодирующего Тау (ассоциированный с

микротрубочками белок, MAPT): 2N4R, имеющая длину 441 аминокислоты (SEQ ID NO: 1); 1N4R, имеющая длину 412 аминокислот (SEQ ID NO: 56); 2N3R, имеющая длину 410 аминокислот (SEQ ID NO: 54); 0N4R, имеющая длину 383 аминокислоты (SEQ ID NO: 55); 1N3R, имеющая длину 381 аминокислоту (SEQ ID NO: 53); и 0N3R, имеющая длину 352 аминокислоты (SEQ ID NO: 52).

Используемые в данном документе термины «антитело, которое специфически связывается с белком Тау» и «антитело против Тау» взаимозаменяемо относятся к антителу, которое специфически связывается с белком Тау (например, нефосфорилированный Тау, фосфорилированный Тау, общий Тау (фосфорилированный) и нефосфорилированный Тау) или сплайс-изоформой Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое специфически связывается с множественными формами белка Тау (например, множественными сплайс-изоформами Тау, нефосфорилированным Тау и/или фосфорилированным Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое специфически связывается со всеми шестью сплайс-изоформами Тау человека и с нефосфорилированным Тау.

Используемый в данном документе термин «антитело» относится к белку, функционально определенному как связывающий белок и структурно определенному как включающему аминокислотную последовательность, которая распознается специалистом как полученная из вариабельной области гена, кодирующего иммуноглобулин. Термин охватывает интактные поликлональные антитела, интактные моноклональные антитела, одноцепочечные антитела, полиспецифические антитела, такие как биспецифические антитела, моноспецифические антитела, моновалентные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела и антитела человека. Используемый в данном документе термин «антитело» также включает фрагменты антител, которые сохраняют специфичность связывания, включая, но не ограничиваясь ими, Fab, F(ab')₂, Fv, scFv и двухвалентный scFv. Антитело может состоять из одного или нескольких полипептидов, в значительной степени кодируемых генами иммуноглобулина или фрагментами генов иммуноглобулина. Известные гены иммуноглобулинов включают гены константной области каппа, лямбда, альфа, гамма, дельта, эпсилон и мю, а также множество генов вариабельной области иммуноглобулинов. Легкие цепи классифицируются как либо каппа либо лямбда. Тяжелые цепи классифицируются как гамма, мю, альфа, дельта или эпсилон, которые, в свою очередь, определяют классы иммуноглобулинов, IgG, IgM, IgA, IgD и IgE соответственно.

Типичная структурная единица иммуноглобулина (антитела) содержит тетрамер.

Каждый тетрамер состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, каждая из которых имеет одну «легкую» (около 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (около 50-70 кДа). N-конец каждой цепи определяет переменную область около от 100 до 110 или более аминокислот, в первую очередь ответственную за распознавание антигена. Термины «переменная легкая цепь» (VL) и «переменная тяжелая цепь» (VH) относятся к этим легким и тяжелым цепям соответственно.

Термин «переменная область» относится к домену в тяжелой цепи или легкой цепи антитела, которые получены из переменных (V - Variable) генных сегментов, диверсификационных (D - Diversity) генных сегментов или соединяющих (J - Joining) генных сегментов (а не из константных (Constant) (C μ и C δ) генных сегментов) зародышевой линии, и это придает антителу его специфичность для связывания с антигеном. Как правило, переменная область антитела содержит четыре консервативных «каркасных» участка, которые прерываются тремя гиперпеременными «областями, определяющими комплементарность».

Термин «область, определяющая комплементарность,» или «CDR» относится к трем гиперпеременным областям в каждой цепи, которые прерывают четыре каркасные области, образованные переменными областями легкой и тяжелой цепей. CDR в первую очередь ответственны за связывание антител с эпитопом антигена. CDR каждой цепи обычно обозначают как CDR1, CDR2 и CDR3, пронумерованные последовательно, начиная с N-конца, и также обычно идентифицируются цепью, в которой находится конкретный CDR. Таким образом, VH CDR3 или CDR-H3 расположена в переменной области тяжелой цепи антитела, в котором она обнаружена, тогда как VL CDR1 или CDR-L1 представляет собой CDR1 из переменной области легкой цепи антитела в котором она находится.

«Каркасные области» или «FR» различных легких или тяжелых цепей относительно законсервированы в пределах вида. Каркасная область антитела, то есть комбинированные каркасные области составляющих легкой и тяжелой цепей, служит для позиционирования и выравнивания CDR в трехмерном пространстве. Каркасные последовательности могут быть получены из общедоступных баз данных ДНК или опубликованных ссылок, которые включают последовательности генов антител зародышевой линии. Например, последовательности ДНК зародышевой линии для генов переменной области тяжелой и легкой цепи человека можно найти в базе данных переменных генов зародышевой линии «VBASE2» для последовательностей человека и мыши.

Аминокислотные последовательности CDR и каркасных областей могут быть

определены с использованием различных хорошо известных в данной области систем определений, например, Кабат, Чотиа, международной базы данных ImMunoGeneTics (IMGT), AbM и наблюдаемых контактов с антигенами («Контакт»). В некоторых вариантах осуществления CDR определяются в соответствии с определением по Контакт. См. MacCallum et al. *J. Mol. Biol.*, 262:732-745 (1996). В некоторых вариантах осуществления CDR определяются комбинацией определений CDR по Кабат, Чотиа и Контакт.

Термины «антиген-связывающая часть» и «антиген-связывающий фрагмент» используются в данном описании взаимозаменяемо и относятся к одному или более фрагментам молекулы, например, антителу, которое сохраняет способность специфически связываться с антигеном (например, Тау белком). Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают, но не ограничиваются ими, фрагмент Fab (моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1), фрагмент F(ab')₂ (двухвалентный фрагмент, содержащий два связанных фрагмента Fab дисульфидным мостиком в шарнирной области), одноцепочечный Fv (scFv), дисульфид-связанный Fv (dsFv), определяющие комплементарность области (CDR), VL (вариабельная область легкой цепи), VH (вариабельная область тяжелой цепи), нанотела, диатела, каждое/ый из которых связывает антиген через вариабельную область, и другие форматы, как описано в Spiess et al. *Mol. Immun.* 67 (2015) 95-106, которая включена в данный документ в качестве ссылки, и любую комбинацию этих или любой другой функциональной части пептида иммуноглобулина, способного связываться с антигеном-мишенью.

Термин «эпитоп» относится к участку или области антигена, с которыми молекула, например CDR антитела, специфически связывается и может включать несколько аминокислот или части нескольких аминокислот, например 5 или 6, или более, например, 20 или более аминокислот, или части этих аминокислот. В некоторых случаях эпитоп включает небелковые компоненты, например, из углевода, нуклеиновой кислоты или липида. В некоторых случаях эпитоп представляет собой трехмерный фрагмент. Таким образом, например, когда мишенью является белок, эпитоп может состоять из последовательных аминокислот (например, линейного эпитопа) или аминокислот из разных частей белка, которые сближаются путем сворачивания белка (например, прерывистый или конформационный эпитоп). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с двумя отдельными областями антигена (например, белка Тау), которые не сближаются посредством сворачивания белка, которые называются в данном документе «двойным эпитопом». В некоторых вариантах осуществления эпитоп фосфорилируется по одной аминокислоте (например, по остатку

серина или треонина).

Используемая в данном документе фраза «распознает эпитоп», используемая в отношении антитела против Тау, означает, что CDR антитела взаимодействуют или специфически связываются с антигеном (то есть белком Тау) в этом эпитопе или его частью, содержащего этот эпитоп.

Используемый в данном документе термин «мультиспецифическое антитело» относится к антителу, которое содержит две или более разных антигенсвязывающих части, в которых каждая антигенсвязывающая часть содержит другую переменную область, которая распознает другой антиген, или фрагмент, или часть антитела, которая связывается с двумя или более различными антигенами. Используемый в данном документе термин «биспецифическое антитело» относится к антителу, которое содержит две разные антигенсвязывающие части, в которых каждая антигенсвязывающая часть содержит отличную переменную область, которая распознает другой антиген, или фрагмент или часть антитела, которая связывается с двумя разными антигенами. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит первую антигенсвязывающую часть, содержащую первую переменную область, которая распознает антиген Тау, и вторую антигенсвязывающую часть, содержащую вторую переменную область, которая распознает антиген, отличный от Тау.

«Моноклональное антитело» относится к антителам, продуцируемым одним клоном клеток или одной клеточной линией и состоящим или состоящим по существу из молекул антитела, которые идентичны по своей первичной аминокислотной последовательности.

«Поликлональное антитело» относится к пулу антител, полученных из гетерогенной популяции антител, в которой разные антитела в популяции связываются с разными эпитопами антигена.

«Химерное антитело» относится к молекуле антитела, в которой константная область или ее часть изменена, заменена или произведена замена таким образом, что антигенсвязывающий сайт (т. е. переменная область, CDR или его часть) связан с константной областью другого или измененного класса, эффекторной функции и/или вида или в которой переменная область или ее часть изменена, заменена или произведена замена на переменную область, имеющей другую или измененную антигенную специфичность (например, CDR и каркасные области из разных видов). В некоторых вариантах осуществления химерное антитело представляет собой моноклональное антитело, содержащее переменную область из одного источника или вида (например, мыши) и константную область, полученную из второго источника или вида (например,

человека). Способы получения химерных антител описаны в данной области.

«Гуманизированное антитело» представляет собой антитело, которое сохраняет реактивность нечеловеческого антитела, в то же время будучи менее иммуногенным для человека. Это может быть достигнуто, например, путем сохранения нечеловеческих областей CDR и замены оставшихся частей антитела их человеческими аналогами. В некоторых случаях необходимо сохранить конкретные остатки каркаса, отличные от человека, чтобы сохранить аффинность связывания и/или специфичность нечеловеческого антитела после гуманизации.

«Антитело человека» или «полностью человеческое антитело» представляет собой антитело, имеющее последовательности тяжелой и легкой цепи человека, обычно полученные из генов зародышевой линии человека. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело продуцируется клеткой человека, животным, не являющимся человеком, которое использует репертуар антител человека (например, трансгенных мышей, генетически сконструированных для экспрессии последовательностей антител человека), или платформами фагового дисплея.

Термин «специфически связывается» относится к молекуле (например, антителу (или его антигенсвязывающей части) или модифицированному полипептиду Fc (или его части, связывающей мишень)), которые связываются с эпитопом или мишенью с большей аффинностью с большей авидностью и/или большей продолжительностью для этого эпитопа или мишени в образце, по сравнению со связыванием с другим эпитопом или нецелевым соединением (например, структурно отличающимся антигеном). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело (или его антигенсвязывающая часть) или модифицированный Fc-полипептид (или его часть, связывающая мишень), которое специфически связывается с эпитопом или мишенью, представляет собой антитело (или его антигенсвязывающую часть) или модифицированный Fc-полипептид (или его часть, связывающая мишенью), который связывается с эпитопом или мишенью с, по меньшей мере, в 5 раз большей аффинностью, чем с другими эпитопами или нецелевыми соединениями, например, по меньшей мере, в 6 раз, в 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 20 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз большей аффинностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело, которое специфически связывается с белком Тау, связывается с белком Тау с, по меньшей мере, в 5 раз большей аффинностью, чем с белком, не являющимся Тау (например, с по меньшей мере, в 6 раз, по меньшей мере, в 7 раз, по меньшей мере, в 8 раз, по меньшей мере, в 9 раз или, по меньшей мере, в 10 раз большей аффинностью). Специалист в данной области поймет, что антитело, которое специфически связывается с мишенью (например, белком Тау) одного вида, также может специфически

связываться с ортологами этой мишени (например, белком Tau).

Термин «аффинность связывания» используется в данном документе для обозначения силы нековалентного взаимодействия между двумя молекулами, например, между антителом (или его антигенсвязывающей частью) и антигеном или между модифицированным Fc-полипептидом (или его частью, связывающей мишень) и мишенью. Таким образом, например, этот термин может относиться к взаимодействиям 1:1 между антителом (или его антигенсвязывающей частью) и антигеном или между модифицированным Fc-полипептидом (или его частью, связывающей мишень) и мишенью, если не указано иное или не ясно из контекста. Аффинность связывания может быть определена количественно путем измерения равновесной константы диссоциации (K_D), которая относится к константе скорости диссоциации (k_d , время⁻¹), деленной на константу скорости ассоциации (k_a , время⁻¹ M⁻¹). K_D можно определить путем измерения кинетики образования и диссоциации комплекса, например, с использованием методов поверхностного плазмонного резонанса (ППР), например системы Biacore™; анализа кинетического исключения, таких как KinExA®; и интерферометрии БиоСлоя (BioLayer) (например, с использованием платформы ForteBio® Octet). Используемый в данном документе термин «аффинность связывания» включает в себя не только аффинность формального связывания, такую как отражающую взаимодействие 1:1 между антителом (или его антигенсвязывающей частью) и антигеном или между модифицированным Fc-полипептидом (или его частью, связывающей мишень) и мишенью, но также очевидные аффинности, для которых рассчитываются K_D , которые могут отражать активное связывание.

Термин «рецептор трансферрина» или «TfR», используемый в контексте данного изобретения, относится к белку 1 рецептора трансферрина. Полипептидная последовательность человеческого рецептора трансферрина 1 представлена в SEQ ID NO: 288. Также известны последовательности белка 1 рецептора трансферрина от других видов (например, шимпанзе, номер доступа XP_003310238. 1; макаки-резус, NP_001244232. 1; собаки, NP_001003111. 1; крупного рогатого скота, NP_001193506. 1; мыши, NP_035768. 1; крысы, NP_073203. 1 и курицы, NP_990587. 1). Термин «рецептор трансферрина» также охватывает аллельные варианты типичных эталонных последовательностей, например человеческих последовательностей, которые кодируются геном в локусе хромосомы белка 1 рецептора трансферрина. Белок рецептора трансферрина полной длины включает короткую N-концевую внутриклеточную область, трансмембранную область и большой внеклеточный домен. Внеклеточный домен характеризуется тремя доменами: протеазоподобным доменом, спиральным доменом и

апикальным доменом.

Используемый в данном документе термин «Fc-полипептид» относится к C-концевой области встречающегося в природе полипептида тяжелой цепи иммуноглобулина, который характеризуется Ig сворачиванием в качестве структурного домена. Fc-полипептид содержит последовательности константной области, включающие, по меньшей мере, домен CH2 и/или домен CH3, и может содержать, по меньшей мере, часть шарнирной области, но не содержит вариабельную область.

«Модифицированный Fc-полипептид» относится к полипептиду Fc, который имеет, по меньшей мере, одну мутацию, например замену, делецию или вставку, по сравнению с последовательностью Fc-полипептида тяжелой цепи иммуноглобулина дикого типа, но сохраняет общее сворачивание или структуру Ig нативного Fc-полипептида.

Термин «FcRn» относится к Fc-рецептору новорожденных. Связывание Fc-полипептидов с FcRn уменьшает клиренс и увеличивает период полужизни в сыворотке Fc-полипептида. Человеческий белок FcRn представляет собой гетеродимер, который состоит из белка размером около 50 кДа, который подобен белку класса I главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и β 2-микроглобулина размером около 15 кДа.

Используемый в данном документе термин «сайт связывания FcRn» относится к Fc-области-полипептида, которая связывается с FcRn. В человеческом IgG сайт связывания FcRn, пронумерованный с использованием индекса EU, включает L251, M252, I253, S254, R255, T256, M428, H433, N434, H435 и Y436. Эти положения соответствуют позициям 21-26, 198 и 203-206 SEQ ID NO: 181.

Используемый в данном документе термин «нативный сайт связывания FcRn» относится к Fc-области-полипептида, которая связывается с FcRn и имеет ту же аминокислотную последовательность, что и область встречающегося в природе Fc-полипептида, которая связывается с FcRn.

Термины «домен CH3» и «домен CH2» в контексте данного описания относятся к полипептидам домена константной области иммуноглобулина. Для целей данной заявки полипептид домена CH3 относится к сегменту аминокислот от положения около 341 до положения около 447, пронумерованных согласно схеме нумерации EU, а полипептид домена CH2 относится к сегменту аминокислот от положения около 231 до положения около 340, которые пронумерованы в соответствии со схемой нумерации EU и не включают последовательности шарнирных областей. Полипептиды доменов CH2 и CH3 также могут быть пронумерованы с помощью схемы нумерации IMGT (ImMunoGeneTics), в которой нумерация доменов CH2 составляет 1-110, а нумерация доменов CH3 - 1-107,

согласно системе нумерации IMGT Scientific (веб-сайт IMGT). Домены CH2 и CH3 являются частью Fc-области иммуноглобулина. Область Fc относится к сегменту аминокислот от около 231 до около 447, который пронумерован в соответствии со схемой нумерации EU, но при использовании в данном документе может включать, по меньшей мере, часть шарнирной области антитела. Иллюстративной последовательностью шарнирной области является шарнирная последовательность человеческого IgG1 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 287).

Термины «дикий тип», «нативный» и «встречающийся в природе» в отношении домена CH3 или CH2 используются в данном документе для обозначения домена, который имеет последовательность, встречающуюся в природе.

В контексте данного изобретения термин «мутант» в отношении мутантного полипептида или мутантного полинуклеотида используется взаимозаменяемо с «вариантом». Вариант по отношению к данной эталонной последовательности домена CH3 или CH2 дикого типа может включать встречающиеся в природе аллельные варианты. «Не встречающийся в природе» домен CH3 или CH2 относится к варианту или мутантному домену, которого нет в клетке в природе и который получен путем генетической модификации, например, с использованием технологии генной инженерии или методов мутагенеза нативного полинуклеотида или полипептида домена CH3 или домена CH2. «Вариант» включает любой домен, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную мутацию по отношению к дикому типу. Мутации могут включать замены, вставки и делеции.

Термин «перекрестная реакция», как используется в данном документе, относится к способности варибельной области антитела связываться с антигеном, отличным от антигена, против которого возникло антитело. В некоторых вариантах осуществления перекрестная реактивность относится к способности варибельной области антитела связываться с антигеном другого вида, по сравнению с антигеном, против которого было получено антитело. В качестве неограничивающего примера, антитело против Тау, как описано в данном документе, которое вырабатывается против белка Тау человека, может проявлять перекрестную реактивность с белком Тау из разных видов (например, мыши или обезьяны).

Термин «выделенный», используемый в отношении нуклеиновой кислоты или белка (например, антитела), означает, что нуклеиновая кислота или белок по существу не содержат других клеточных компонентов, с которыми они связаны в естественном состоянии. То есть находятся предпочтительно в гомогенном состоянии. Чистота и однородность обычно определяются с использованием методов аналитической химии,

таких как электрофорез (например, электрофорез в полиакриламидном геле) или хроматография (например, высокоэффективная жидкостная хроматография). В некоторых вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота или белок (например, антитело) имеют чистоту, по меньшей мере, 85%, чистоту, по меньшей мере, 90%, чистоту, по меньшей мере, 95% или чистоту, по меньшей мере, 99%.

Термин «аминокислота» относится к природным и синтетическим аминокислотам, а также к аминокислотным аналогам и аминокислотным миметикам, которые функционируют подобно природным аминокислотам.

Природные аминокислоты - это те, которые кодируются генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые впоследствии модифицируются, например, гидроксипролин, γ -карбоксиглутамат и O-фосфосерин. «Аминокислотные аналоги» относятся к соединениям, которые имеют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота, то есть α -углерод, который связан с водородом, карбоксильной группой, аминогруппой и R-группой, например, гомосерин, норлейцин, метионинсульфоксид, метионин метилсульфоний. Такие аналоги имеют модифицированные R группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные основные цепи, но сохраняют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота. «Аминокислотные миметики» относятся к химическим соединениям, которые имеют структуру, которая отличается от общей химической структуры аминокислоты, но которая функционирует подобно природной аминокислоте. Аминокислоты могут обозначаться в данном документе либо их общеизвестными трехбуквенными символами, либо однобуквенными символами, рекомендованными Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB.

Природные аминокислоты - это аминокислоты, кодируемые генетическим кодом, а также аминокислоты, которые впоследствии модифицируются, например, гидроксипролин, γ -карбоксиглутамат и O-фосфосерин. Природные α -аминокислоты включают, без ограничения, аланин (Ala), цистеин (Cys), аспарагиновую кислоту (Asp), глутаминовую кислоту (Glu), фенилаланин (Phe), глицин (Gly), гистидин (His), изолейцин (Ile), аргинин (Arg), лизин (Lys), лейцин (Leu), метионин (Met), аспарагин (Asn), пролин (Pro), глутамин (Gln), серин (Ser), треонин (Thr), валин (Val), триптофан (Trp), тирозин (Tyr) и их комбинации. Стереоизомеры встречающихся в природе α -аминокислот включают, без ограничения, D-аланин (D-Ala), D-цистеин (D-Cys), D-аспарагиновую кислоту (D-Asp), D-глутаминовую кислоту (D-Glu), D-фенилаланин (D-Phe), D-гистидин (D-His), D-изолейцин (D-Ile), D-аргинин (D-Arg), D-лизин (D-Lys), D-лейцин (D-Leu), D-метионин (D-Met), D-аспарагин (D-Asn), D-пролин (D-Pro), D-глутамин (D-Gln), D-серин

(D-Ser) D-треонин (D-Thr), D-валин (D-Val), D-триптофан (D-Trp), D-тирозин (D-Tyr) и их комбинации.

Термины «полипептид» и «пептид» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков в одной цепи. Термины применяются к аминокислотным полимерам, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к встречающимся в природе аминокислотным полимерам и не встречающимся в природе аминокислотным полимерам. Аминокислотные полимеры могут содержать полностью L-аминокислоты, полностью D-аминокислоты или смесь L и D аминокислот.

Термин «белок» в контексте данного описания относится либо к полипептиду, либо к димеру (то есть к двум) или к мультимеру (то есть к трем или более) одноцепочечным полипептидам. Одноцепочечные полипептиды белка могут быть связаны ковалентной связью, например дисульфидной связью, или нековалентными взаимодействиями.

Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» взаимозаменяемо относятся к цепям нуклеотидов любой длины и включают ДНК и РНК. Нуклеотиды могут быть дезоксирибонуклеотидами, рибонуклеотидами, модифицированными нуклеотидами или основаниями и/или их аналогами или любым субстратом, который может быть включен в цепь ДНК или РНК-полимеразой. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и их аналоги. Примеры рассматриваемых в данном документе полинуклеотидов включают одно- и двухцепочечную ДНК, одно- и двухцепочечную РНК и гибридные молекулы, содержащие смеси одно- и двухцепочечных ДНК и РНК.

Термин «консервативная замена» или «консервативная мутация» относится к изменению, которое приводит к замене аминокислоты другой аминокислотой, которая может быть классифицирована как имеющая сходный признак. Примеры категорий консервативных аминокислотных групп, определенных таким образом, могут включать: «заряженную/полярную группу», включая Glu (глутаминовая кислота или E), Asp (аспарагиновая кислота или D), Asn (аспарагин или N), Gln (глутамин или Q), Lys (лизин или K), Arg (аргинин или R) и His (гистидин или H); «ароматическую группу», включая Phe (фенилаланин или F), Tyr (тирозин или Y), Trp (триптофан или W) и (гистидин или H); и «алифатическую группу», включая Gly (глицин или G), Ala (аланин или A), Val (валин или V), Leu (лейцин или L), Ile (изолейцин или I), Met (метионин или M), Ser (Серин или S), Thr (треонин или T) и Cys (цистеин или C). Внутри каждой группы также могут быть

определены подгруппы. Например, группа заряженных или полярных аминокислот может быть подразделена на подгруппы, включающие: «положительно заряженную подгруппу», включающую Lys, Arg и His; «отрицательно заряженную подгруппу», включающую Glu и Asp; и «полярную подгруппу», включающую Asn и Gln. В другом примере ароматическая или циклическая группа может быть подразделена на подгруппы, включающие: «подгруппу азотного кольца», включающую Pro, His и Trp; и «фенильную подгруппу», включающую Phe и Tyr. В другом дополнительном примере алифатическая группа может быть подразделена на подгруппы, например «алифатическую неполярную подгруппу», включающую Val, Leu, Gly и Ala; и «алифатическую слабополярную подгруппу», включающую Met, Ser, Thr и Cys. Примеры категорий консервативных мутаций включают аминокислотные замены аминокислот в указанных выше подгруппах, такие как, но не ограничиваясь ими: Lys на Arg или наоборот, для поддержания положительного заряда; Glu на Asp или наоборот, для поддержания отрицательного заряда; Ser на Thr или наоборот, для поддержания свободного -ОН; и Gln на Asn или наоборот, для поддержания свободного -NH₂. В некоторых вариантах осуществления гидрофобные аминокислоты заменяют природную гидрофобную аминокислоту, например, в активном центре, чтобы сохранить гидрофобность.

Термины «идентичный» или процент «идентичности» в контексте двух или более полипептидных последовательностей относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент идентичности аминокислотных остатков, например, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 65%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 75%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 90% или, по меньшей мере, 95% или более, которые являются идентичными в указанной области при сравнении и выравнивании для максимального соответствия в окне сравнения или в определенной области, что измеряется с использованием одного алгоритма сравнения последовательностей или путем ручного выравнивания и визуального контроля.

Для сравнения последовательностей полипептидов, как правило, одна аминокислотная последовательность действует как контрольная последовательность, с которой сравнивается последовательность-кандидат. Выравнивание может быть выполнено с использованием различных способов, доступных для специалиста в данной области техники, например визуального выравнивания или с использованием общедоступного программного обеспечения с использованием известных алгоритмов для достижения максимального выравнивания. К таким программам относятся программы BLAST, ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, Южный Сан-Франциско, калифорния) или Megalign

(DNASTAR). Параметры, используемые для выравнивания для достижения максимального выравнивания, могут быть определены специалистом в данной области. Для сравнения полипептидных последовательностей в целях данной заявки используется стандартный белковый BLAST с алгоритмом BLASTP для выравнивания последовательности двух белков с параметрами по умолчанию.

Термины «соответствующий», «определенный со ссылкой» или «пронумерованный со ссылкой» при использовании в контексте идентификации данного аминокислотного остатка в полипептидной последовательности относятся к положению остатка в указанной эталонной последовательности, когда указанная аминокислотная последовательность максимально выровнена и сравнена с эталонной последовательностью. Так, например, аминокислотный остаток в модифицированном Fc-полипептиде «соответствует» аминокислоте в SEQ ID NO: 181, когда остаток выравнивается с аминокислотой в SEQ ID NO: 181, когда оптимально выровнен с SEQ ID NO: 181. Полипептид, который выравнивается с эталонной последовательностью, не должен иметь ту же длину, что и эталонная последовательность.

Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент», используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к млекопитающему, включая, но не ограничиваясь ими, людей, приматов не относящихся к человеку, грызунов (например, крыс, мышей и морских свинок) кроликов, коров, свиней, лошадей и других видов млекопитающих. В одном варианте осуществления субъект, индивидуум или пациент представляют собой человека.

Термины «лечить» и «лечение» и тому подобное используются в данном документе для обозначения достижения желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. «Лечить» или «лечение» могут относиться к любым признакам успеха в лечении или улучшении нейродегенеративного заболевания (например, болезни Альцгеймера или другого нейродегенеративного заболевания, описанных в данном документе), включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление, ремиссия, улучшение выживаемость пациента, увеличение времени или частоты выживания, уменьшение симптомов или повышение заболеваемости для пациента, замедление скорости дегенерации или снижения или улучшение физического или психического благополучия пациента. Лечение или улучшение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах. Эффект лечения можно сравнить с индивидуумом или группой лиц, не получающих лечение, или с тем же пациентом до лечения или в другое время во время лечения.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к неактивному фармацевтическому ингредиенту, который биологически или фармакологически приемлим для применения у людей или животных, например, но без ограничения, буфер, носитель или консервант.

Как используется в данном документе, «терапевтическое количество» или «терапевтически эффективное количество» агента (например, антитела, как описано в данном документе) представляет собой количество агента, которое лечит, облегчает, ослабляет или уменьшает тяжесть симптомов заболевания у субъекта. «Терапевтическое количество» или «терапевтически эффективное количество» агента (например, антитела, как описано в данном документе) может улучшить выживаемость пациента, увеличить время или частоту выживаемости, уменьшить симптомы, сделать травму, заболевание или состояние (например, тауопатию) более терпимым, замедлить темп дегенерации или снизить или улучшить физическое или психическое благополучие пациента.

Термин «вводить» относится к способу доставки агентов, соединений или композиций к желаемому месту биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, местную доставку, парентеральную доставку, внутривенную доставку, внутрикожную доставку, внутримышечную доставку, интратекальную доставку, доставку в толстую кишку, ректальную доставку или внутрибрюшинную доставку. В одном варианте осуществления указанное антитело, как описано в данном документе, вводят внутривенно.

III. АНТИТЕЛА ПРОТИВ TAU

В одном аспекте предлагаются антитела и антигенсвязывающие участки антител, которые специфически связываются с белком Тау (например, Тау человека). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается с нефосфорилированным Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается с фосфорилированным Тау. В некоторых вариантах осуществления фосфорилированный Тау содержит 1, 2, 3, 4, 5 или более фосфорилированных остатков серина и/или треонина. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается как с нефосфорилированным Тау, так и с фосфорилированным Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается с мономерным Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается с олигомерным Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть

специфически связывается с внутриклеточным Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается с внеклеточным Тау.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с одной или несколькими сплайс-изоформами человеческого белка Тау (т. е. одной или несколькими сплайс-изоформами 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с двумя или более сплайс-изоформами человеческого белка Тау, например, с двумя, тремя, четырьмя, пятью или всеми шестью из 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается с нефосфорилированной формой и/или фосфорилированной формой двух или более сплайс-изоформ человеческого белка Тау, например, с двумя, тремя, четырьмя, пятью или всеми шестью из 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело специфически связывается как с нефосфорилированной формой, так и с фосфорилированной формой одной, двух, трех, четырех, пяти или всех шести сплайс-изоформ 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R.

Характеристики связывания антител против Тау

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с полноразмерным Тау человека (SEQ ID NO: 1) с высокой аффинностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело имеет аффинность связывания (K_D) для SEQ ID NO: 1 менее 50 нМ, например, менее 40 нМ, менее 30 нМ, менее 25 нМ, менее 20 нМ, менее чем 15 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, менее 1 нМ, менее 500 пМ, менее 250 пМ, менее 150 пМ, менее 100 пМ, менее 50 пМ, менее 40 пМ, менее 30 пМ, менее 20 пМ или менее около 10 пМ. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело имеет K_D для SEQ ID NO: 1 в диапазоне от около 1 до около 50 нМ, например, от около 1 до около 25 нМ, от около 1 до около 10 нМ, от около 1 до около 5 нМ, от около 1 до около 500 пМ, от около 5 до около 250 пМ или от около 10 до около 100 пМ.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с более чем одной изоформой сплайсинга человеческого Тау (например, двумя, тремя, четырьмя, пятью или всеми шестью сплайс-изоформами 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R) с высокой аффинностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело имеет K_D для двух или более изоформ Тау человека менее 50 нМ, менее 40 нМ, менее 30 нМ, менее 25 нМ, менее 20 нМ, менее 15 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, менее 1 нМ, менее 500 пМ, менее 250 пМ, менее 150 пМ, менее

100 пМ, менее 50 пМ, менее 40 пМ, менее 30 пМ, менее чем 20 пМ или менее чем около 10 пМ. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело имеет K_D для двух или более изоформ Тау человека, которое находится в диапазоне от около 1 до около 50 нМ, например, от около 1 до около 25 нМ, от около 1 до около 10 нМ, от около 1 до около 5 нМ, от около 1 до около 500 пМ, от около 5 до около 250 пМ или от около 10 до около 100 пМ.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау проявляет перекрестную реактивность с Тау («супо Тау») обезьяны яванского макака (*Cynomolgus*) (например, с белком супо Тау, имеющим последовательность SEQ ID NO: 7). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау проявляет перекрестную реактивность с Тау мыши (например, белком Тау мыши, имеющим последовательность SEQ ID NO: 6). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау проявляет перекрестную реактивность с Тау яванского макака (*Cynomolgus*) (например, белком супо Тау, имеющим последовательность SEQ ID NO: 7) и Тау мыши (например, с белком Тау мыши, имеющим последовательность SEQ ID NO: 6).

Способы анализа аффинности связывания, кинетики связывания и перекрестной реактивности известны в данной области. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, твердофазные анализы связывания (например, анализ ИФА), иммунопреципитацию, поверхностный плазмонный резонанс (например, Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ)), анализы кинетического исключения (например, KinExA®), проточной цитометрии, флуоресцентно-активированной сортировки клеток (FACS), интерферометрии BioLayer (например, Octet™ (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA)) и Вестерн-блот-анализ. В некоторых вариантах осуществления ИФА используется для определения аффинности связывания и/или перекрестной реактивности. Способы проведения ИФА-анализов известны в данной области и также описаны в разделе «Примеры» ниже. В некоторых вариантах осуществления поверхностный плазмонный резонанс (ППР) используется для определения аффинности связывания, кинетики связывания и/или перекрестной реактивности. В некоторых вариантах осуществления анализы кинетического исключения используются для определения аффинности связывания, кинетики связывания и/или перекрестной реактивности. В некоторых вариантах осуществления анализы интерферометрии биослоя (BioLayer) используются для определения аффинности связывания, кинетики связывания и/или перекрестной реактивности.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп человеческого Тау, имеющий или состоящий из последовательности TPSLEDEAAGHVTQA (SEQ ID NO: 35), который соответствует остаткам 111-125 SEQ ID

NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 аминокислот в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 смежных аминокислот в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий 4-15, 4-12, 4-10, 4-8, 5-15, 5-12, 5-10, 5-8, 6-15, 6-12, 6-10, 6-8, 8-15, 8-12, 8-10, 10-15, 10-12 или 12-15 смежных аминокислот в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления эпитоп не является эпитопом, состоящим из последовательности AAGHV (SEQ ID NO: 632).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп Тау человека, имеющий или состоящий из последовательности PDLKNVKSIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 36), который соответствует остаткам 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, имеющий или состоящий из последовательности VKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 37), которая соответствует остаткам 256-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий или состоящий из последовательности SKIGS (SEQ ID NO: 39) в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 аминокислот в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 или в пределах остатков 256-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 смежных аминокислот в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 или в пределах остатков 256-270 от SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий 4-15, 4-12, 4-10, 4-8, 5-15, 5-12, 5-10, 5-8, 6-15, 6-12, 6-10, 6-8, 8-15, 8-12, 8-10, 10-15, 10-12 или 12-15 смежных аминокислот в пределах остатков

251-270 SEQ ID NO: 1 или в пределах остатков 256-270 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп человеческого Тау, имеющий или состоящий из последовательности FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 38), который соответствует остаткам 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий или состоящий из последовательности SKIGS (SEQ ID NO: 52) в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 аминокислот в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 смежных аминокислот в пределах остатков 346-360 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий 4-15, 4-12, 4-10, 4-8, 5-15, 5-12, 5-10, 5-8, 6-15, 6-12, 6-10, 6-8, 8-15, 8-12, 8-10, 10-15, 10-12 или 12-15 смежных аминокислот в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау обладает двойной эпитопной специфичностью и распознает как эпитоп человеческого Тау, имеющий, состоящий из или находящийся в пределах последовательности PDLKNVQSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 36), соответствующей остаткам 251-270 SEQ ID NO: 1, так и эпитоп, имеющий, состоящий из или находящийся в пределах последовательности FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 38), соответствующий остаткам 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело к двум эпитопам, которое распознает эпитоп, имеющий последовательность VKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 37), соответствующую остаткам 256-270 последовательности SEQ ID NO: 1, и также распознает эпитоп, имеющий, состоящий из или находящийся в пределах последовательности FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 38), соответствующий остаткам 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело к двум эпитопам, которое распознает эпитоп Тау человека в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, а также распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой

антитело к двум эпитопам, которое распознает эпитоп в пределах остатков 256-270 SEQ ID NO: 1, а также распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий последовательность SKIGS (SEQ ID NO: 39) в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп Тау человека, имеющий или состоящий из последовательности GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO: 178), который соответствует остаткам 186-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп человеческого Тау, имеющий или состоящий из последовательности GEPPKSGDRSGYSSP (SEQ ID NO: 179), который соответствует остаткам 186-200 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 186-200 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп человеческого Тау, имеющий или состоящий из последовательности SGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO: 180), который соответствует остаткам 191-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 191-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 аминокислот в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, в пределах остатков 186-200 SEQ ID NO: 1 или в пределах остатков 191-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9 или, по меньшей мере, 10 смежных аминокислот в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, в пределах остатков 186-200 SEQ ID NO: 1 или в пределах остатков 191-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп, содержащий 4-15, 4-12, 4-10, 4-8, 5-15, 5-12, 5-10, 5-8, 6-15, 6-12, 6-10, 6-8, 8-15, 8-12, 8-10, 10-15, 10-12 или 12-15 смежных аминокислот в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, в пределах остатков 186-200 SEQ ID NO: 1 или в пределах остатков 191-205 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп человеческого Тау, который является таким же или по существу таким же, как

эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из 19F7.C9 и 24D2.B2.В некоторых вариантах осуществления эпитоп распознаваемый клоном антитела 19F7.C9 или 24D2.B2 содержит один или несколько остатков в пределах остатков 50-421 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления эпитоп распознаваемый клоном антитела 19F7.C9 или 24D2.B2 находится в пределах остатков 50-421 SEQ ID NO: 1. Используемый в данном документе термин «по существу такой же», который используется со ссылкой на эпитоп, распознаваемый клоном антитела, как описано в данном документе, означает, что антитело против Тау распознает эпитоп, который идентичен, находится внутри или почти идентичен (например, имеет, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности, или имеет одну, две или три аминокислотные замены, например, консервативные замены, по отношению к), или имеет значительное перекрытие с (например, по меньшей мере, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% перекрываются с эпитопом, распознаваемым клоном антитела, как описано в данном документе.

Последовательности антител против Тау

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с белком Тау человека, содержит последовательность легкой цепи или ее часть и/или последовательность тяжелой цепи или ее часть, полученную из любого из следующих антител, описанных в данном документе: клон 1A1, клон 1A5, клон 1D10, клон 1G7, клон 1C7, клон 1H_G11, клон 1H_B12, клон 17G2.A1, hu1C7.v1, hu1C7.v2, hu1C7.v3, hu1C7.v4, hu1C7.v2-1 и hu1C7.V2-2. Аминокислотные последовательности вариabельной области легкой цепи (VL) и вариabельной области тяжелой цепи (VH) этих антител против Тау следующие: клон 1A1 (например, SEQ ID NO: 8 и 12), клон 1A5 (например, SEQ ID NO: 16 и 19), клон 1D10 (например, SEQ ID NO: 29 и 31), клон 1G7 (например, SEQ ID NO: 32 и 34), клон 1C7 (например, SEQ ID NO: 21 и 25), клон 1H_G11 (например, SEQ ID NO: 40 и 41), клон 1H_B12 (например, SEQ ID NO: 40 и 45), клон 17G2.A1 (например, SEQ ID NO: 167 и 171), hu1C7.v1 (например, SEQ ID NO: 145 и 149), hu1C7.v2 (например, SEQ ID NO: 146 и 149), hu1C7.v3 (например, SEQ ID NO: 147 и 149), hu1C7.v4 (например, SEQ ID NO: 148 и 149), hu1C7.v2-1 (например, SEQ ID NO: 146 и 463) и hu1C7.v2-2 (например, SEQ ID NO: 146 и 464).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере,

94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 8, 16, 21, 29, 32, 40, 145-148 и 167. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 8, 16, 21, 29, 32, 40, 145-148 и 167. В некоторых вариантах осуществления последовательность переменной области тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с эталонной последовательностью (например, SEQ ID NO: 8, 16, 21, 29, 32, 40, 145-148 и 167), содержит одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более замен (например, консервативных замен), вставок или делеций относительно эталонной последовательности, но сохраняет способность специфически связываться с белком Тау человека и распознавать один или несколько эпитопов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит одну, две или три замены (например, консервативные замены) в любой из SEQ ID NO: 8, 16, 21, 29, 32, 40, 145-148 и 167.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 12, 19, 25, 31, 34, 41, 45, 149, 171, 463 и 464. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 12, 19, 25, 31, 34, 41, 45, 149, 171, 463 и 464. В некоторых вариантах осуществления последовательность переменной области легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с эталонной последовательностью (например, SEQ ID NO: 12, 19, 25, 31, 34, 41, 45, 149, 171, 463 и 464) содержит одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более замен (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности, но сохраняет способность связываться с Тау человека и распознавать один или несколько эпитопов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит одну, две или три замены (например, консервативные замены) в любой из SEQ ID NO: 12, 19, 25, 31, 34, 41, 45, 149, 171, 463 и 464.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 8, 16, 21, 29, 32, 40, 145-148 и 167 и, кроме того, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой одной из SEQ ID NO: 12, 19, 25, 31, 34, 41, 45, 149, 171, 463 и 464. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 8, 16, 21, 29, 32, 40, 145-148 и 167, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 12, 19, 25, 31, 34, 41, 45, 149, 171, 463 и 464.

Антитела против Тау, которые распознают эпитоп в пределах остатков 111-125

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1 (например, эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 6 смежных аминокислот в пределах остатков 111-125) или распознает эпитоп, содержащий или состоящий из остатков 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с пептидом, имеющим последовательность TPSLEDEAAGHVTQA (SEQ ID NO: 70), который соответствует остаткам 111-125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 70, является достаточной для связывания с антителом против Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне

последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 26 и 42 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 26 и 42;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных

замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26 и 42;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько последовательностей, которые являются вариантами одной или нескольких консенсусных последовательностей. В качестве неограничивающего примера, консенсусные последовательности могут быть идентифицированы путем выравнивания последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи (например, CDR) для антител, которые происходят от одинаковых (или сходных) зародышевых линий. В некоторых вариантах осуществления консенсусные последовательности могут быть получены из антител, которые содержат последовательности, которые имеют одинаковую (или сходную) длину и/или имеют, по меньшей мере, одну очень сходную CDR (например, очень сходную CDR3). В некоторых вариантах осуществления такие последовательности в этих антителах могут быть выровнены и сравнены для идентификации консервативных аминокислот или мотивов (то есть, таких изменение в последовательностях которых может изменить функцию белка) и/или областей, в которых происходит вариация

последовательностей (то есть, в которых вариация последовательности вряд ли существенно повлияет на функцию белка). Альтернативно, консенсусные последовательности могут быть идентифицированы путем выравнивания последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи (например, CDR) для антител, которые связываются с одинаковыми или сходными (например, перекрывающимися) эпитопами, чтобы определить консервативные аминокислоты или мотивы (то есть, когда изменение в последовательностях может изменить функции белка) и области, в которых изменение происходит в выравнивании последовательностей (то есть, в которых изменение последовательности, по-видимому, не оказывает существенного влияния на функцию белка). В некоторых вариантах осуществления одна или несколько консенсусных последовательностей могут быть идентифицированы для антител, которые распознают тот же или аналогичный эпитоп, что и 1C7. Типичные 1C7-подобные консенсусные последовательности включают SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 51. В консенсусных последовательностях SEQ ID NO: 50 и 51 заглавная буква представляет собой аминокислотный остаток, который является абсолютно консервативным среди выровненных последовательностей (например, выровненных последовательностей CDR), тогда как «х» представляет собой аминокислотный остаток, который не является абсолютно консервативным среди выровненных последовательностей. Понятно, что при выборе аминокислоты для вставки в положение, отмеченном «х» в некоторых вариантах осуществления, аминокислота выбрана из тех аминокислот, которые находятся в соответствующем положении в выровненных последовательностях.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR2 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность WASxRxS (SEQ ID NO: 50). В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR2 легкой цепи содержит последовательность WAS [T/Y] R [E/Y] S (SEQ ID NO: 633).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность QQYxxYPLT (SEQ ID NO: 51). В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR3 легкой цепи содержит последовательность QQY [N/S] [S/T] YPLT (SEQ ID NO: 634).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с одним из следующих остатков T111, P112, S113, L114, E115, D116, E117, A118, A119, G120, H121, V122, T123, Q124 или A125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по

меньшей мере, с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью, двенадцатью, тринадцатью, четырнадцатью или всеми пятнадцатью из следующих остатков T111, P112, S113, L114, E115, D116, E117, A118, A119, G120, H121, V122, T123, Q124 или A125 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается со смежными остатками SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается с несмежными остатками SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается как со смежными, так и с несмежными остатками SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком T111 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком P112 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S113 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком L114 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком E115 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком D116 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком E117 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком A118 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком A119 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком G120 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком H121 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком V122 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком T123 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком Q124 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком A125 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатками L114 и E115 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау, которое

распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует патологическое образование затравок и/или распространение Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, (по сравнению с количеством патологического образования затравок и/или распространения Тау в отсутствие указанного антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует олигомеризацию Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению с количеством олигомеризации Тау в отсутствие указанного антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует агрегацию Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению с количеством агрегации Тау в отсутствие указанного антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует связывание другого антитела против Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению со связыванием антитела в отсутствие антитела против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 111-125 из SEQ ID NO: 1). Методы измерения образования затравок, распространения, олигомеризации и/или агрегации Тау известны в данной области. Конкретный Пример одного такого способа измерения образования затравок и/или агрегации Тау описан в Примере 2.

IC7

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и CDR3 тяжелой цепи содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и последовательность CDR3 легкой цепи

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 21 и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой

цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно или антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 316, и вторую тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO : 317.

Эпитоп, распознаваемый клоном 1C7, выгоден по сравнению с сайтами связывания эталонных антител, поскольку он распознает усеченные формы Тау, которые не распознаются антителами, направленными против N-концевых или C-концевых эпитопов.

IH_G11

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 42, 43 и 44 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность,

которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 40 и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и

CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 42, 43 и 44 соответственно или антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41).

1H_B12

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 42, 43 и 46 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 40 и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 42, 43 и 46 соответственно или антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, и дополнительно содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45).

Антитела против Тау, которые распознают эпитоп в пределах остатков 251-270 и/или остатков 346-360

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 (например, эпитоп в пределах остатков 256-270 SEQ ID NO: 1 или эпитоп, содержащий последовательность SKIGS в пределах остатков 251-270) и/или распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 (например, эпитоп, содержащий последовательность SKIGS в пределах остатков 346-360). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает как эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 (например, эпитоп в пределах остатков

256-270 SEQ ID NO: 1, так и эпитоп, содержащий последовательность SKIGS в пределах остатков 251-270) и эпитоп в пределах остатков 346-360 (например, эпитоп, содержащий последовательность SKIGS в пределах остатков 346-360). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность, (CDR) вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельные области легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с пептидом, имеющим последовательность PDLKNVKSKIGSTEN (SEQ ID NO: 113), которая соответствует остаткам 251-265 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 113, является достаточной для связывания с антителом против Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с пептидом, имеющим последовательность VKSKIGSTENLKNQP (SEQ ID NO: 112), которая соответствует остаткам 256-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 112, является достаточной для связывания с антителом против Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с пептидом, имеющим последовательность FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 117), которая соответствует остаткам 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 117, является достаточной для связывания с антителом против Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную

область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 9, 17 и 47 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой SEQ ID NO: 9, 17 и 47;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 10;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислоты последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 15, 20 и 49 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой SEQ ID NO: 15, 20 и 49.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности.

В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 9, 17 и 47;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 15, 20 и 49.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько консенсусных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько консенсусных последовательностей могут быть идентифицированы для антител, которые распознают тот же или аналогичный эпитоп или эпитопы, что и 1A1. Типичные 1A1-подобные консенсусные последовательности включают SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48 и SEQ ID NO: 49. В консенсусных последовательностях SEQ ID NO: 47-49 заглавная буква представляет собой аминокислотный остаток, который является абсолютно консервативным среди выровненных последовательностей (например, выровненных последовательностей CDR), тогда как «x» представляет собой аминокислотный остаток, который не является абсолютно консервативным среди выровненных последовательностей. Понятно, что при выборе аминокислоты для вставки в положении, отмеченном «x» в некоторых вариантах

осуществления, аминокислота выбрана из тех аминокислот, которые находятся в соответствующем положении в выровненных последовательностях.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность GFNIKDSLxH (SEQ ID NO: 47). В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR1 тяжелой цепи включает аминокислоту метионин (M) или изолейцин (I) в переменном остатке («х»).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность xRRDWEGP (SEQ ID NO: 48). В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR3 тяжелой цепи включает аминокислоту аланин (A) или треонин (T) в переменном остатке («х»).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность VQGTHFPxT (SEQ ID NO: 49). В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR3 легкой цепи содержит аминокислоту фенилаланин (F) или тирозин (Y) в переменном («х») остатке.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с одним из следующих остатков P251, D252, L253, K254, N255, V256, K257, S258, K259, I260, G261, S262, T263, E264, N265, L266, K267, H268, Q269 или P270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с одним из следующих остатков F346, K347, D348, R349, V350, Q351, S352, K353, I354, G355, S356, L357, D358, N359 или I360 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с одним из следующих остатков P251, D252, L253, K254, N255, V256, K257, S258, K259, I260, G261, S262, T263, E264, N265, L266, K267, H268, Q269 или P270 из SEQ ID NO: 1 и, по меньшей мере, один из следующих остатков F346, K347, D348, R349, V350, Q351, S352, K353, I354, G355, S356, L357, D358, N359, или I360 из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью, двенадцатью, тринадцатью, четырнадцатью, пятнадцатью, шестнадцатью, семнадцатью, восемнадцатью, девятнадцатью или всеми двадцатью следующими остатками P251, D252, L253, K254, N255, V256, K257, S258, K259, I260, G261, S262, T263, E264, N265, L266, K267, H268, Q269 или P270 SEQ ID NO: 1. В

некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью, двенадцатью, тринадцатью, четырнадцатью или всеми пятнадцатью из следующих остатков F346, K347, D348, R349, V350, Q351, S352, K353, I354, G355, S356, L357, D358, N359 или I360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью, двенадцатью, тринадцатью, четырнадцатью, пятнадцатью, шестнадцатью, семнадцатью, восемнадцатью, девятнадцатью или всеми двадцатью из следующих остатков P251, D252, L253, K254, N255, V256, K257, S258, K259, I260, G261, S262, T263, E264, N265, L266, K267, H268, Q269 или P270 SEQ ID NO : 1 и, по меньшей мере, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или всеми пятнадцатью из следующих остатков F346, K347, D348, R349, V350, Q351, S352, K353, I354, G355, S356, L357, D358, N359 или I360 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается с смежными остатками SEQ ID NO: 1 (например, двумя или более остатками в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 или двумя или более остатками в пределах остатков 346-360 SEQ. ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается с несмежными остатками SEQ ID NO: 1 (например, одним или несколькими остатками в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или одним или несколькими остатками в пределах остатков 346- 360 из SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается как со смежными, так и с несмежными остатками SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком P251 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком D252 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком L253 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком K254 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком N255 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком V256 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком K257 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антителио против Тау связывается, по меньшей мере, с

против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S356 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком L357 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком D358 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком N359 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком I360 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует патологическое образование затравок и/или распространение Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению с количеством патологического образования затравок и/или распространения Тау в отсутствие антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует олигомеризацию Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85 %, 90% или 95% (например, по сравнению с количеством олигомеризации Тау в отсутствие антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует агрегацию Тау, например, по меньшей мере, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85 %, 90% или 95% (например, по сравнению с количеством агрегации Тау в отсутствие антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует связывание другого антитела против Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению со связыванием антитела в отсутствие антитела против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и/или эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1). Методы измерения образования затравок, распространения, олигомеризации и/или агрегации Тау известны в данной области. Конкретный Пример одного такого способа измерения образования затравок и/или агрегации Тау описан в Примере 2.

IA1

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 11, 13, 14 и 15 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по

меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 8 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 11, 13, 14 и 15 соответственно или антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей переменной области тяжелой цепи и/или последовательностей переменной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser258. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser262. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилируется как в остатке Ser258, так и в остатке Ser262.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее

одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей вариабельной области тяжелой цепи и/или последовательностей вариабельной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 эпитопа SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser352. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, который фосфорилируется в остатке Ser356. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, который фосфорилируется как в остатке Ser352, так и в остатке Ser356.

1A5

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 17, 10, 18, 13, 14 и 20 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 16 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 17, 10, 18, 13, 14 и 20 соответственно или антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей переменной

области тяжелой цепи и/или последовательностей вариабельной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser258. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован по остатку Ser262 или который фосфорилирован как по остатку Ser258, так и по остатку Ser262.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей вариабельной области тяжелой цепи и/или последовательностей вариабельной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

ID10

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 30, 13, 14 и 20 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере,

94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 29 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 30, 13, 14 и 20 соответственно, или антитело, содержащее переменную область тяжелой

цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей переменной области тяжелой цепи и/или последовательностей переменной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser258. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser262. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270, который фосфорилируется как в остатке Ser258, так и в остатке Ser262.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей переменной области тяжелой цепи и/или последовательностей переменной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

1G7

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи

и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 33, 13, 14 и 20 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 32 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 34.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 33, 13, 14 и 20 соответственно или антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей переменной области тяжелой цепи и/или последовательностей переменной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser258. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован по остатку Ser262 или который фосфорилирован как по остатку Ser258, так и по остатку Ser262.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, имеющее одну или несколько последовательностей CDR, последовательностей переменной области тяжелой цепи и/или последовательностей переменной области легкой цепи, как описано в данном документе, распознает нефосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован в остатке Ser352. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело не распознает фосфорилированный эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1, который фосфорилирован по остатку Ser356 или который фосфорилирован как по остатку Ser352, так и по остатку Ser356.

Антитела против Тау, которые распознают эпитоп в пределах остатков 186-205

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау распознает

эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1 (например, эпитоп, содержащий, по меньшей мере, 6 смежных аминокислот в пределах остатков 186-205) или распознает эпитоп, содержащий или состоящий из остатков 186-205 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау специфически связывается с пептидом, имеющим последовательность GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO: 178), которая соответствует остаткам 186-205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 178, является достаточной для связывания с антителом против Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау дополнительно содержит одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, как описано в данном документе (например, как описано в Перечне последовательностей).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 168 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 168;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 169 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 169;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 170 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 170;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 172 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 172;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 173 или имеющую вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 173; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 174 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 174.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления

указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько консенсусных последовательностей. Консенсусные последовательности могут быть идентифицированы путем выравнивания последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи (например, CDR) для антител, которые связываются с одинаковыми или похожими (например, перекрывающимися) эпитопами, чтобы определить консервативные аминокислоты или мотивы (то есть, в которых изменение в последовательностях может изменить функцию белка) и области, в которых вариация происходит в выравнивании последовательностей (то есть, в которых вариация последовательности вряд ли существенно повлияет на функцию белка). В некоторых вариантах осуществления одна или несколько консенсусных последовательностей могут быть идентифицированы для антител, которые распознают тот же или аналогичный эпитоп, что и 17G2.A1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с одним из следующих остатков G186, E187, P188, P189, K190, S191, G192, D193, R194, S195, G196, Y197, S198, S199, P200, G201, S202, P203, G204 или T205 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью, двенадцатью, тринадцатью, четырнадцатью, пятнадцатью, шестнадцатью, семнадцатью, восемнадцатью, девятнадцатью или всеми двадцатью из следующих остатков G186, E187, P188, P189, K190, S191, G192, D193, R194, S195, G196, Y197, S198, S199, P200, G201, S202, P203, G204 или T205 SEQ ID NO : 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается со смежными остатками SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается с несмежными остатками SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается как со смежными, так и с несмежными остатками SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком G186 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком E187 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком P188 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком

P189 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком K190 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S191 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком G192 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком D193 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком R194 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S195 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком G196 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком Y197 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S198 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S199 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком P200 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком G201 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком S202 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком P203 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком G204 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау связывается, по меньшей мере, с остатком T205 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует патологическое образование затравок и/или распространение Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, (по сравнению с количеством патологического образования затравок и/или распространения Тау в отсутствие антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует олигомеризацию Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или

95% (например, по сравнению с количеством олигомеризации Тау в отсутствие антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует агрегацию Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению с количеством агрегации Тау в отсутствие антитела против Тау). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 186-205 SEQ ID NO: 1, предотвращает, уменьшает или ингибирует связывание другого антитела против Тау, например, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, по сравнению со связыванием антитела в отсутствие антитела против Тау, которое распознает эпитоп в пределах остатков 186-205 из SEQ ID NO: 1). Методы измерения образования затравок, распространения, олигомеризации и/или агрегации Тау известны в данной области. Конкретный Пример одного такого способа измерения образования затравок и/или агрегации Тау описан в Примере 2.

17G2.A1

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 168, 169, 170, 172, 173 и 174 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO:

167. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 171. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 167 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98%, или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 171. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание с антителом, как описано в данном документе (например, антитело, содержащее CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащее аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 168, 169, 170, 172, 173 и 174 соответственно или антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, и дополнительно содержащее переменную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171).

Гуманизированные и аффинно-зрелые (affinity matured) антитела против Тау из мышинового антитела против Тау 1C7

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой гуманизированное антитело. Как правило, нечеловеческое антитело гуманизируют для снижения его иммуногенности. Гуманизированные антитела обычно содержат одну или несколько переменных областей (например, CDR) или их частей, которые не являются человеческими (например, получены из последовательности переменной области мыши), и, возможно, некоторые каркасные области или их части, которые не являются человеческими, и дополнительно содержат одну или несколько константных областей, которые получены из последовательностей антител человека. Способы гуманизации нечеловеческих антител известны в данной области. Трансгенные мыши или другие организмы, такие как другие млекопитающие, могут быть использованы для экспрессии гуманизированных или человеческих антител.

Как описано в Примере 5, гуманизированное антитело против Тау конструировали путем выравнивания областей VL и VH из мышинового антитела с консенсусными последовательностями Тау 1C7 (*mu1C7*) с человеческой VL каппа IV (VL_{KIV}) и человеческой подгруппой VH III (VH_{III}) (Фиг. 3). Гипервариабельные области (HVR) из *mu1C7* были встроены в акцепторные каркасы VL_{KIV} и VH_{III} для генерации варианта с пересаженными CDR. Из области VL *mu1C7* положения 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) были пересажены в VL_{KIV} . Из области VH *mu1C7* положения 26-35 (H1), 50-65 (H2) и 93-102 (H3) были пересажены на VH_{III} (Фиг. 3). Чтобы оценить каркасные положения Вернье, которые могут быть важными, выбранные положения Вернье S49 и S75 в VH были мутированы обратно в мышиную последовательность для создания гуманизированных клонов.

hu1C7.v1, hu1C7.v2, hu1C7.v3, hu1C7.v4, hu1C7.v2-1 и hu1C7.v2-2

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 145-148. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO:

145-148.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 149. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 463. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 463.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 464. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 464.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94 %, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 145-148 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи,

мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 464. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 145-148, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 464.

В некоторых вариантах осуществления могут быть созданы фаговые библиотеки, содержащие изменения в гипервариабельных областях, для улучшения аффинности антитела против Тау (см., например, Пример 5). Отбор фагов может быть выполнен для обогащения на клоны с высокой аффинностью связывания. Выбранные клоны могут быть впоследствии сиквенированы, и их аффинность связывания может быть оценена с использованием *Viacore*TM.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 22, 150-154 и 420-437;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 23 и 438-443;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 24 и 155;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по

меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 26, 156-158 и 444-459;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 28, 159-162 и 460-462.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 22, 150-154 и 420-437;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 438-443;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 24 и 155;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26, 156-158 и 444-459;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 159-162 и 460-462.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей вплоть до шести аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей вплоть до восьми аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей вплоть до трех аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей вплоть до шести аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей вплоть до восьми аминокислотных замен

относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей вплоть до трех аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей вплоть до шести аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей вплоть до восьми аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 459;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей вплоть до трех аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 465;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 466;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 467;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 468.

В некоторых вариантах осуществления аффинно-зрелое антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и

CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 450 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 461 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных

замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной

последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 459 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 459;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 461 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 150 или 151 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 150 или 151;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 155 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 155;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 450 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 461 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит

одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150 или 151;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 150 или 151 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 150 или 151;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 155 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 155;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 459 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 459;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 461 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150 или 151;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 153 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 153;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 158 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной

последовательности SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит

два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 150 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 150;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 158 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23;

(с) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 155 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 155;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 158 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 158;

(е) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (с). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (е) и CDR3 легкой цепи (f). В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет одну аминокислотную замену относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления CDR, имеющая вплоть до двух аминокислотных замен, имеет две аминокислотные замены относительно эталонной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения вплоть до двух аминокислотных замен являются консервативными заменами.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23;

(с) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит два, три, четыре, пять или все шесть из (a) - (f). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 тяжелой цепи (a), CDR2 тяжелой цепи (b) и CDR3 тяжелой цепи (c). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит CDR1 легкой цепи (d), CDR2 легкой цепи (e) и CDR3 легкой цепи (f).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 151, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 589. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 426, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 426, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по

меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 590. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 427, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 427, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 591. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 428, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 428, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 592. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 592.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 429, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 429, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 593. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 593.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 430, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 430, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 594. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 594.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 432, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность

CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 432, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 595. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 595.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 153, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 596. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 596.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 433, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 433, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по

меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 597. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 597.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 434, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 434, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 598. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 598.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 435, последовательности CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 435, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 599. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 599.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 436, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 436, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 600. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 600.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 437, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 437, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 601. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 601.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность

CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 586, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 602. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 602.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 тяжелой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 587, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 603. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 158, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по

меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 604. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 604.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 448, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 448, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 605. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 605.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 449, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 449, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 606. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 606.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 450, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 607. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 607.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 451, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 451, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 608. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 608.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 452, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи

последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 452, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 609. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 609.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 453, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 453, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 610. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 610.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 454, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по

меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 611. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 611.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 455, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 612. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 612.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 456, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 456, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 613. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 613.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 457, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 614. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 458, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 458, 27 и 28 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 615. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи

последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 158, 27 и 461, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 616. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 450, 27 и 461, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 463. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащей аu содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 463.

Антитело против Тау может содержать один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586;
- (b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588;
- (c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;
- (d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

Антитело против Тау может содержать вариабельную область тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 586, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательности SEQ ID NO: 602 и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 158, 27 и 28, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) последовательности SEQ ID NO: 604. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 602, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 604.

Антитело против Тау может содержать одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

Антитело против Тау может содержать вариабельную область тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 586, 588 и 24, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательности SEQ ID NO: 602 и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 158, 27 и 461, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательности SEQ ID NO: 616. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 602, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616.

Антитело против Тау может содержать одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

Антитело против Тау может содержать вариабельную область тяжелой цепи,

содержащей последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 586, 588 и 24, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательности SEQ ID NO: 602 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 450, 27 и 461, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) последовательности SEQ ID NO: 463. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 602, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 463.

Антитело против Тау может содержать один или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

Антитело против Тау может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 587, 588 и 24, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по

меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательность SEQ ID NO: 603 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 158, 27 и 28, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) последовательности SEQ ID NO: 604. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 604.

Антитело против Тау может содержать одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

Антитело против Тау может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 587, 588 и 24 соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательность SEQ ID NO:

603 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 158, 27 и 461, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательности SEQ ID NO: 616. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603, и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616.

Антитело против Тау может содержать одну или несколько CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 461.

Антитело против Тау может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR1-3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 587, 588 и 24, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) к последовательности SEQ ID NO: 603 и дополнительно содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1-3 легкой цепи SEQ ID NO: 450, 27 и 461, соответственно, и аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности,

по меньшей мере, 90% (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) последовательности SEQ ID NO: 463. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 463.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит одну или несколько консенсусных последовательностей. Консенсусные последовательности могут быть идентифицированы путем выравнивания последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи (например, CDR) для антител, которые связываются с одинаковыми или похожими (например, перекрывающимися) эпитопами, чтобы определить консервативные аминокислоты или мотивы (то есть, в которых изменение в последовательностях может изменить функцию белка) и области, в которых вариация происходит в выравнивании последовательностей (то есть, в которых вариация последовательности вряд ли существенно повлияет на функцию белка). В некоторых вариантах осуществления одна или несколько консенсусных последовательностей могут быть идентифицированы для антител, которые распознают тот же или аналогичный эпитоп, что и 1C7. Типичные hu1C7.v2-подобные консенсусные последовательности включают SEQ ID NO: 163-166 и 465-468. В консенсусных последовательностях SEQ ID NO: 163-166, 465-468 и 617-624 каждый «X» представляет аминокислотный остаток, который не является абсолютно консервативным среди выровненных последовательностей (например, выровненных последовательностей CDR). Понятно, что при выборе аминокислоты для вставки в положение, обозначенном «X», в некоторых вариантах осуществления аминокислота выбрана из тех аминокислот, которые находятся в соответствующем положении в выровненных последовательностях.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7GX_8S$ (SEQ ID NO: 163), причем X_1 представляет собой G или V; X_2 представляет собой F или I; X_3 представляет собой T, K или R; X_4 представляет собой F или W; X_5 представляет собой S или R; X_6 представляет собой S, R, G или I; X_7 представляет собой Y, V или P; и X_8 представляет собой M, V или T. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR1 тяжелой цепи содержит последовательность GFTFSSYGMS (SEQ ID NO: 22); GFKFSRVGVS (SEQ ID

NO: 150); GFTFSRVGTS (SEQ ID NO: 151); GFRFSRVGMS (SEQ ID NO: 152); GFRFSGPGMS (SEQ ID NO: 153); или VIKWRIYGMS (SEQ ID NO: 154).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность GFX 1 FSX₂X₃GX₄S (SEQ ID NO: 465), причем X₁ представляет собой T, K, R, Q или M; X₂ представляет собой S, R, Q, M, L, K, G или S; X₃ представляет собой Y, V или P; и X₄ представляет собой M, V или T. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇GX₈S (SEQ ID NO: 617), причем X₁ представляет собой G или V; X₂ представляет собой F или I; X₃ представляет собой T, K, R, Q или M; X₄ представляет собой F или W; X₅ представляет собой S или R; X₆ представляет собой S, R, G, I, Q, M, L или K; X₇ представляет собой Y, V или P; и X₈ представляет собой M, V или T. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀ (SEQ ID NO: 620), причем X₁ представляет собой G, V или R; X₂ представляет собой F или I; X₃ представляет собой T, K, R, Q, M или N; X₄ представляет собой F, W или I; X₅ представляет собой S, R, E или K; X₆ представляет собой S, R, G, I, Q, M, L, K или D; X₇ представляет собой Y, V, P или D; X₈ представляет собой G или Y; X₉ представляет собой M, V или T; и X₁₀ представляет собой S или H. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR1 тяжелой цепи включает последовательность любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586 и 587.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR2 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность SISGX₁X₂GSYIN₃YAX₄VK (SEQ ID NO: 466), причем X₁ представляет собой D, E, T или S; X₂ представляет собой G или A; и X₃ представляет собой D или S; X₄ представляет собой S или A. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR2 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность SISGX₁X₂GSYIX₃YAX₄X₅VK (SEQ ID NO: 621), причем X₁ представляет собой D, E, T или S; X₂ представляет собой G или A; X₃ представляет собой H или R; X₄ представляет собой D или S; и X₅ представляет собой S или A. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR2 тяжелой цепи включает последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 438-443.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность AX₁LPX₂ (SEQ ID NO: 164), причем X₁ представляет собой R или K; и X₂ представляет

собой Y или F. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 тяжелой цепи, имеющую консенсусную последовательность $X_1X_2LX_3X_4$ (SEQ ID NO: 622), причем X_1 представляет собой A, T или N; X_2 представляет собой R, K или T; X_3 представляет собой P или R; и X_4 представляет собой Y или F. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR3 тяжелой цепи содержит последовательность ARLPY (SEQ ID NO: 24) или AKLPF (SEQ ID NO: 155).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность $KSSX_1SLX_2X_3SX_4X_5X_6X_7X_8Y LX_9$ (SEQ ID NO: 165), причем X_1 представляет собой Q или H; X_2 представляет собой L, Y или H; X_3 представляет собой N, S или R; X_4 представляет собой G или R; X_5 представляет собой N, R, K или T; X_6 представляет собой Q, H или R; X_7 представляет собой K или Q; X_8 представляет собой N, H или D; и X_9 представляет собой N, T, V. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR1 легкой цепи содержит последовательность $KSSQSLNLSGNQKNYLT$ (SEQ ID NO: 26), $KSSHSLYSSRRHKHYLA$ (SEQ ID NO: 156), $KSSQSLLRSGKRQNYLV$ (SEQ ID NO: 157) или $KSSQSLHRSQTQKDYL V$ (SEQ ID NO: 158).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность $KSSQSLX_1X_2X_3GX_4QKX_5Y LX_6$ (SEQ ID NO: 467), причем X_1 представляет собой L, H или V; X_2 представляет собой N, Y, S, Q, R, M, K или L; X_3 представляет собой S или A; X_4 представляет собой T или N; X_5 представляет собой N или D; X_6 представляет собой T, V или A. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR1 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность $KSSX_1SLX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9Y LX_{10}$ (SEQ ID NO: 618), причем X_1 представляет собой Q или H; X_2 представляет собой L, Y, H или V; X_3 представляет собой N, S, R, Y, Q, M, K или L; X_4 представляет собой S или A; X_5 представляет собой G или R; X_6 представляет собой N, R, K или T; X_7 представляет собой Q, H или R; X_8 представляет собой K или Q; X_9 представляет собой N, H или D; и X_{10} представляет собой T, A или V. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR1 легкой цепи содержит последовательность SEQ ID NO: 444-459.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR2 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность $X_1X_2SX_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 623), причем X_1 представляет собой S, W, R или L; X_2 представляет собой A, M или V; X_3 представляет собой Y, T, F, N или K; X_4 представляет

собой R, L или K; X₅ представляет собой Y, H, A или E; и X₆ представляет собой S или T.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность QX₁YX₂X₃YPX₄T (SEQ ID NO: 166), причем X₁ представляет собой Q, K или H; X₂ представляет собой N, D или R; X₃ представляет собой S или T; и X₄ представляет собой L или M. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR3 легкой цепи содержит последовательность QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 28), QKYSYPLT (SEQ ID NO: 159), QKYDSYPLT (SEQ ID NO: 160), QHYRTYPLT (SEQ ID NO: 161) или QHYRSYPMТ (SEQ ID NO: 162).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность QQYX₁X₂YPLT (SEQ ID NO: 468), причем X₁ представляет собой N, Y или S; X₂ представляет собой S или A. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность QX₁YX₂X₃YPX₄T (SEQ ID NO: 619), причем X₁ представляет собой Q, K или H; X₂ представляет собой N, D, R, Y или S; X₃ представляет собой S, T или A; и X₄ представляет собой L или M. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело содержит последовательность CDR3 легкой цепи, имеющую консенсусную последовательность X₁X₂X₃X₄X₅X₆PX₇T (SEQ ID NO: 624), причем X₁ представляет собой Q, A, V или П; X₂ представляет собой Q, K, H или L; X₃ представляет собой Y, M, G или S; X₄ представляет собой N, D, R, Y, S, L или T; X₅ представляет собой S, T, A, E или H; X₆ представляет собой Y, R, F или D; и X₇ представляет собой L, M или Y. В некоторых вариантах осуществления консенсусная последовательность CDR3 легкой цепи содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 460-462.

Получение антител

Для получения антитела против Тау можно использовать много методов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитела получают путем иммунизации животного или животных (например, мышей, кроликов или крыс) антигеном или смесью антигенов для индукции ответа антитела. В некоторых вариантах осуществления антиген или смесь антигенов вводят в конъюгации с адьювантом (например, адьювантом Фрейнда). После первоначальной иммунизации может быть проведена одна или несколько последующих бустерных инъекций антигена или антигенов для улучшения выработки антител. После иммунизации антиген-специфические В-клетки собирают, например, из селезенки и/или лимфоидной ткани. Способы получения антител описаны в разделе «Примеры» ниже. В некоторых вариантах осуществления способ

получения антитела против Тау содержит иммунизацию животного смесью антигенов, причем смесь антигенов включает нефосфорилированный Тау (например, рекомбинантный Тау человека) и фосфорилированный Тау (например, фосфорилированный Тау человека).

Гены, кодирующие тяжелые и легкие цепи интересующего антитела, могут быть клонированы из клетки, например, гены, кодирующие моноклональное антитело, могут быть клонированы из гибридомы и использованы для получения рекомбинантного моноклонального антитела. Генные библиотеки, кодирующие тяжелые и легкие цепи моноклональных антител, также могут быть получены из гибридомных или плазматических клеток. Альтернативно, технология фагового или дрожжевого дисплея может быть использована для идентификации антител и фрагментов Fab, которые специфически связываются с выбранными антигенами. Методы получения одноцепочечных антител или рекомбинантных антител также могут быть адаптированы для получения антител. Антитела также могут быть сделаны биспецифичными, т. е. способны распознавать два разных антигена. Антитела также могут быть гетероконъюгатами, например, двумя ковалентно связанными антителами или иммунотоксинами.

Антитела могут быть получены с использованием любого числа систем экспрессии, включая прокариотические и эукариотические системы экспрессии. В некоторых вариантах осуществления система экспрессии представляет собой экспрессию клеток млекопитающих, такую как гибридома, или система экспрессии клеток СНО. Многие такие системы широко доступны у коммерческих поставщиков. В вариантах осуществления, в которых антитело содержит как область VH, так и область VL, области VH и VL могут быть экспрессированы с использованием одного вектора, например, в бицистронной экспрессионной единице, или под контролем различных промоторов. В других вариантах осуществления область VH и VL может быть экспрессирована с использованием отдельных векторов. Область VH или VL, как описано в данном документе, может необязательно содержать метионин на N-конце. Способы генерации и скрининга гибридомных клеточных линий, включая отбор и иммунизацию подходящих животных, выделение и слияние подходящих клеток для создания гибридом, скрининг гибридом на секрецию желаемых антител и характеризацию антител известны обычному специалисту в данной области. Неограничивающие примеры также описаны в Примере 6 в данном документе. В некоторых вариантах осуществления линия гибридомных клеток продуцирует (например, секретирует) антитело против Тау по данному изобретению (например, антитело против Тау 17G2.A1, 19F7.C9, or 24D2.B2).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело представляет собой химерное антитело. Способы получения химерных антител известны в данной области. Например, могут быть получены химерные антитела, в которых антигенсвязывающая область (вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи) одного вида, такого как мышь, слита с эффекторной областью (константным доменом) другого вида, например такого как человек. В качестве другого примера могут быть получены химерные антитела с «переключенным классом», в которых эффекторная область антитела замещена эффекторной областью другого класса или подкласса иммуноглобулина.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело представляет собой гуманизованное антитело. Как правило, нечеловеческое антитело гуманизируют для снижения его иммуногенности. Гуманизированные антитела обычно содержат одну или несколько вариабельных областей (например, CDR) или их частей, которые не являются человеческими (например, получены из последовательности вариабельной области мыши), и, возможно, некоторые каркасные области или их части, которые не являются человеческими, и дополнительно содержат одну или несколько константных областей, которые получены из последовательностей антител человека. Способы гуманизации нечеловеческих антител известны в данной области. Трансгенные мыши или другие организмы, такие как другие млекопитающие, могут быть использованы для экспрессии гуманизированных или человеческих антител. Другие способы гуманизации антител включают, например, изменение поверхности вариабельной области, прививку CDR, прививку остатков, определяющих специфичность (SDR), направленный отбор и перетасовку каркаса.

В качестве альтернативы гуманизации могут быть получены полностью человеческие антитела. В качестве неограничивающего примера могут быть получены трансгенные животные (например, мыши), которые после иммунизации способны производить полный репертуар человеческих антител в отсутствие продукции эндогенного иммуноглобулина. Например, было описано, что гомозиготная делеция гена области присоединения тяжелой цепи антитела (JH) у химерных и мутантных в зародышевой линии мышей приводит к полному ингибированию продукции эндогенных антител. Перенос массива генов человеческого иммуноглобулина зародышевой линии у таких мышей-мутантов зародышевой линии приведет к выработке человеческих антител при иммунизации антигеном. В качестве другого примера, человеческие антитела могут быть получены гибридными методами, такими как использование первичных В-клеток человека для создания клеточных линий, продуцирующих человеческие моноклональные

антитела.

Человеческие антитела также могут быть получены с использованием фагового дисплея или дрожжевого дисплея. При фаговом дисплее репертуары переменных генов тяжелой цепи и переменной легкой цепи амплифицируются и экспрессируются в векторах фагового дисплея. В некоторых вариантах библиотека антител представляет собой природный репертуар, амплифицированный из человеческого источника. В некоторых вариантах осуществления библиотека антител представляет собой синтетическую библиотеку, созданную путем клонирования последовательностей тяжелой и легкой цепей и рекомбинации для генерирования большого пула антител с различной антигенной специфичностью. Фаг обычно демонстрирует фрагменты антител (например, фрагменты Fab или фрагменты scFv), которые затем подвергаются скринингу на связывание с интересующим антигеном.

В некоторых вариантах осуществления генерируются фрагменты антител (такие как Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, V_H, V_{HH} или диатело). Различные способы были разработаны для производства фрагментов антител. Традиционно эти фрагменты были получены путем протеолитического расщепления интактных антител. Однако эти фрагменты теперь могут быть получены непосредственно с использованием рекомбинантных клеток-хозяев. Например, фрагменты антител могут быть выделены из фаговых библиотек антител. Альтернативно, фрагменты Fab'-SH могут быть непосредственно извлечены из клеток E. coli и химически связаны с образованием фрагментов F(ab')₂. Согласно другому подходу фрагменты F(ab')₂ могут быть выделены непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Другие способы получения фрагментов антител будут очевидны для специалистов в данной области.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или фрагмент антитела конъюгируют с другой молекулой, например полиэтиленгликолем (ПЭГилирование) или сывороточным альбумином, для обеспечения увеличенного периода полужизни *in vivo*.

Мультиспецифичные антитела

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены полиспецифические антитела, содержащие антитело против Тау (или его антигенсвязывающую часть), как описано в данном документе, например, биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело (например, биспецифическое антитело) имеет переменную область, которая обладает специфичностью связывания для Тау, и другую переменную область, которая обладает специфичностью связывания, по меньшей мере, для одного другого антигена. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело (например, биспецифическое антитело) связывается с

двумя различными эпитопами Тау.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит:

(а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую первую переменную область, которая специфически связывается с белком Тау (например, белком Тау человека), причем первая антигенсвязывающая часть содержит (i) первую тяжелую цепь, содержащую первый Fc-полипептид и (ii) первую легкую цепь; а также

(b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую вторую переменную область, которая специфически связывается с белком Тау (например, белком Тау человека), причем вторая антигенсвязывающая часть содержит (i) вторую тяжелую цепь, содержащую второй Fc-полипептид и (ii) вторую легкую цепь, причем первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид образуют Fc-димер. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит:

(а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую первую переменную область, которая специфически связывается с белком Тау (например, белком Тау человека), причем первая антигенсвязывающая часть содержит (i) первую тяжелую цепь, содержащую первый Fc-полипептид и (ii) первую легкую цепь; а также

(b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую вторую переменную область, которая специфически связывается с белком Тау (например, белком Тау человека), причем вторую антигенсвязывающую часть содержит (i) вторую тяжелую цепь, содержащую второй Fc-полипептид и (ii) вторую легкую цепь, причем первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид образуют Fc-димер, и причем первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид.

В некоторых вариантах осуществления первая и вторая переменные области распознают один и тот же эпитоп в белке Тау. В некоторых вариантах осуществления первая и вторая переменные области распознают разные эпитопы в белке Тау.

Способы получения полиспецифических антител включают, но не ограничиваются ими, рекомбинантную коэкспрессию двух пар тяжелой цепи и легкой цепи в клетке-хозяине, инженерию «выступы-в-отверстия», технологию «диатела», внутримолекулярную тримеризацию и слияние фрагмента антитела с N-концом или C-концом другого антитела, например tandemных переменных доменов.

Нуклеиновые кислоты, векторы и клетки-хозяева

В некоторых вариантах осуществления антитела против Тау, как описано в данном документе, получают с использованием рекомбинантных способов. Соответственно, в некоторых аспектах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любое из антител против Тау, как описано в данном документе (например, любую одну или несколько из CDR, переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи, описанных в данном документе); векторы, содержащие такие нуклеиновые кислоты; и клетки-хозяева, в которые вводятся нуклеиновые кислоты, которые используются для репликации кодирующих антитело нуклеиновых кислот и/или для экспрессии антител.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, выделенный полинуклеотид) содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающую часть, как описано в данном документе (например, как описано в разделе выше, озаглавленном «Последовательности антител против Тау»). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую одну или несколько аминокислотных последовательностей (например, CDR, области тяжелой цепи, легкой цепи и/или каркаса), раскрытых в списке последовательностей. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 85% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с последовательностью (например, CDR, тяжелой цепи, легкой цепи или каркасу регион), раскрытый в списке последовательностей. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, как описано в данном документе, функционально связан с гетерологичной нуклеиновой кислотой, например, с гетерологичным промотором.

Подходящие векторы, содержащие полинуклеотиды, кодирующие антитела по данному изобретению, или их фрагменты, включают векторы клонирования и векторы экспрессии. Хотя выбранный вектор клонирования может варьироваться в зависимости от клетки-хозяина, предназначенной для использования, полезные векторы клонирования, как правило, обладают способностью к саморепликации, могут иметь одну мишень для конкретной рестрикционной эндонуклеазы и/или могут нести гены для маркера, который может быть использован при выборе клонов, содержащих вектор. Примеры включают плазмиды и бактериальные вирусы, например, pUC18, pUC19, Bluescript (например, pBS

SK +) и его производные, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, фаговые ДНК и челночные векторы, такие как pSA3 и pAT28. Эти и многие другие векторы клонирования доступны от коммерческих поставщиков, таких как BioRad, Strategene и Invitrogen.

Векторы экспрессии, как правило, представляют собой реплицируемые полинуклеотидные конструкции, которые содержат нуклеиновую кислоту по данному изобретению. Вектор экспрессии может реплицироваться в клетках-хозяевах либо в виде эписом, либо в качестве неотъемлемой части хромосомной ДНК. Подходящие векторы экспрессии включают, но не ограничиваются ими, плазмиды, вирусные векторы, включая аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, ретровирусы и любой другой вектор.

Подходящие клетки-хозяева для клонирования или экспрессии полинуклеотида или вектора, как описано в данном документе, включают прокариотические или эукариотические клетки. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин является прокариотической. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку, например клетки яичника китайского хомячка (СНО) или лимфоидные клетки. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку человека, например клетку эмбриональной почки человека (НЕК).

В дополнительном аспекте предоставлены способы получения антитела против Тау, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает культивирование клетки-хозяина, как описано в данном документе (например, клетки-хозяина, экспрессирующей полинуклеотид или вектор, как описано в данном документе), в условиях, подходящих для экспрессии антитела. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело впоследствии выделяют из клетки-хозяина (или культуральной среды клетки-хозяина).

IV. МОДИФИКАЦИИ Fc ПОЛИПЕПТИДА ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (ГЭБ - BBB - BLOOD-BRAIN BARRIER)

В некоторых аспектах в данном документе представлены антитела против Тау, которые способны транспортироваться через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Такое антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, который связывается с рецептором ГЭБ. ГЭБ рецепторы экспрессируются на эндотелии ГЭБ, а также на других типах клеток и тканей. В некоторых вариантах осуществления рецептор ГЭБ представляет собой рецептор трансферрина (TfR).

Аминокислотные остатки, обозначенные в различных модификациях Fc, включая остатки, введенные в модифицированный Fc-полипептид, который связывается с рецептором ГЭБ, например, TfR, пронумерованы в данном документе с использованием нумерации по индексу EU. Любой Fc-полипептид, например Fc-полипептид IgG1, IgG2,

IgG3 или IgG4, может иметь модификации, например аминокислотные замены, в одном или нескольких положениях, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит первый и необязательно второй Fc-полипептид, каждый из которых может быть независимо модифицирован. В некоторых вариантах осуществления модификации (например, которые способствуют связыванию TfR), которые вносятся в первый и/или второй полипептиды Fc, приводят к увеличению поглощения антитела (или его антигенсвязывающей частью) мозгом, которое увеличивается, по меньшей мере, в около 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз или более по сравнению с поглощением без внесения модификаций.

Модифицированный (например, усиливающий гетеродимеризацию и/или связывание с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против Тау по изобретению, может иметь идентичность, по меньшей мере, на 70%, идентичность, по меньшей мере, на 75%, идентичность, по меньшей мере, на 80%, идентичность, по меньшей мере, 85%, идентичность, по меньшей мере, на 90% или идентичность, по меньшей мере, на 95% с последовательностью нативной Fc-области или ее фрагментом, например фрагментом, по меньшей мере, из 50 аминокислот или, по меньшей мере, из 100 аминокислот или более длиной. В некоторых вариантах осуществления нативная аминокислотная последовательность Fc представляет собой последовательность Fc-области SEQ ID NO: 181. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 1-110 SEQ ID NO: 181, или аминокислотам 111-217 SEQ ID NO: 181, или их фрагментом, например фрагментом из, по меньшей мере, 50 аминокислот или, по меньшей мере, 100 аминокислот или более по длине.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, усиливающий гетеродимеризацию и/или связывание с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, 50 аминокислот или, по меньшей мере, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или более или, по меньшей мере, 100 аминокислот или более, которые соответствуют аминокислотной последовательности нативной Fc-области. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, 25 смежных аминокислот или, по меньшей мере, 30, 35, 40 или 45 смежных аминокислот или 50 смежных аминокислот или, по меньшей мере, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или

более смежных аминокислот или 100 или более смежных аминокислот, которые соответствуют аминокислотной последовательности нативной Fc-области, такой как SEQ ID NO: 181.

В некоторых вариантах осуществления домен, который модифицирован для активности связывания с рецептором ГЭБ, представляет собой человеческий домен CH3, такой как домен IgG1 CH3. Домен CH3 может быть любого подтипа IgG, т. е. IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В контексте антител IgG1 домен CH3 относится к сегменту аминокислот от около 341 до около 447, который пронумерован в соответствии со схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления домен, который модифицирован для активности связывания с рецептором ГЭБ, представляет собой человеческий домен CH2, такой как домен IgG CH2. Домен CH2 может быть любого подтипа IgG, т. е. IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В контексте антител IgG1 домен CH2 относится к сегменту аминокислот от около 231 до около 340, который пронумерован в соответствии со схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, связывающийся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против Тау по данному изобретению, содержит, по меньшей мере, одну, две или три замены; и в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять замен в положениях аминокислот, включающих 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298 и 299, в соответствии со схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, связывающийся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против Тау по данному изобретению, содержит, по меньшей мере, одну, две или три замены; и в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять замен в положениях аминокислот, включающих 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288, 289 и 290, согласно схеме нумерации EU,

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, связывающийся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против Тау по данному изобретению, содержит, по меньшей мере, одну, две или три замены; и в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять замен в положениях аминокислот, включающих 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294, 296 и 300, в соответствии с схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, связывающийся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против

Тау по данному изобретению, содержит, по меньшей мере, одну, две или три замены; и в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять замен в положениях аминокислот, включающих 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330 и 331, согласно схеме нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, связывающийся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против Тау по данному изобретению, содержит, по меньшей мере, одну, две или три замены; и в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, четыре, пять, шесть или семь замен в положениях аминокислот, включающих 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439 и 440, согласно схеме нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный (например, связывающийся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептид, присутствующий в антителе против Тау по данному изобретению, содержит, по меньшей мере, одну, две или три замены; и в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять замен в положениях аминокислот 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 и 421 согласно схеме нумерации EU.

Сайты связывания FcRn

В некоторых аспектах модифицированные (например, связывающиеся с рецептором ГЭБ) Fc-полипептиды или Fc-полипептиды, присутствующие в антителе против Тау по данному изобретению, которые специфически не связываются с рецептором ГЭБ, также могут содержать сайт связывания FcRn. В некоторых вариантах осуществления сайт связывания FcRn находится внутри Fc-полипептида или его фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления сайт связывания FcRn содержит нативный сайт связывания FcRn. В некоторых вариантах осуществления сайт связывания FcRn не содержит аминокислотных изменений относительно аминокислотной последовательности нативного сайта связывания FcRn. В некоторых вариантах осуществления нативный сайт связывания FcRn представляет собой сайт связывания IgG, например сайт связывания человеческого IgG. В некоторых вариантах осуществления сайт связывания FcRn содержит модификацию, которая изменяет связывание FcRn.

В некоторых вариантах осуществления сайт связывания FcRn имеет один или несколько аминокислотных остатков, которые мутированы, например замещены, причем мутация(-и) увеличивают период полужизни в сыворотке или существенно не уменьшают период полужизни в сыворотке (т. е. уменьшают период полужизни в сыворотке не более чем на 25% по сравнению с аналогичным модифицированным Fc-полипептидом,

имеющим остатки дикого типа в мутированных положениях при анализе в тех же условиях). В некоторых вариантах осуществления сайт связывания FcRn имеет один или несколько аминокислотных остатков, которые замещены в положениях 251-256, 428 и 433-436 в соответствии со схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько остатков в или около сайта связывания FcRn мутируют относительно последовательности нативного человеческого IgG, чтобы продлить период полужизни модифицированного полипептида в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления мутация, например замена, вводится в одном или нескольких положениях 244-257, 279-284, 307-317, 383-390 и 428-435 согласно схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько мутаций вводят в положениях 251, 252, 254, 255, 256, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 385, 386, 387, 389, 428, 433, 434 или 436. по схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления мутации вводятся в одно, два или три положения 252, 254 и 256. В некоторых вариантах осуществления мутации представляют собой M252Y, S254T и T256E. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит мутации M252Y, S254T и T256E. В некоторых вариантах осуществления мутации представляют собой M428L и/или N434S. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит мутацию N434S с или без M428L. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию в одном, двух или во всех трех положениях T307, E380 и N434 в соответствии со схемой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления мутации представляют собой T307Q и N434A. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации T307A, E380A и N434A. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации в положениях T250 и M428 согласно схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации T250Q и/или M428L. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации в положениях M428 и N434 согласно схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации M428L и N434S. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию N434S или N434A.

V. СВЯЗЫВАЮЩИЕ РЕЦЕПТОР ТРАНСФЕРРИНА FC-ПОЛИПЕПТИДЫ

В этом разделе описывается получение модифицированных Fc-полипептидов в соответствии с данным изобретением, которые связываются с рецептором трансферрина (TfR) и способны переноситься через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

TfR-связывающие Fc-полипептиды, содержащие мутации в домене CH3

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит замены в домене CH3. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит человеческий домен CH3 Ig, такой как домен Ig3 CH3, который модифицирован для TfR-связывающей активности. Домен CH3 может быть любого подтипа IgG, т. е. из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В контексте антител IgG домен CH3 относится к сегменту аминокислот от около 341 до около 447, который пронумерован в соответствии со схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, связывается с апикальным доменом TfR и может связываться с TfR без блокирования или иного ингибирования связывания трансферрина с TfR. В некоторых вариантах осуществления связывание трансферрина с TfR по существу не ингибируется. В некоторых вариантах осуществления связывание трансферрина с TfR ингибируется менее чем около на 50% (например, менее чем около 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5%). В некоторых вариантах осуществления связывание трансферрина с TfR ингибируется менее чем около на 20% (например, менее чем около на 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%).

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит, по меньшей мере, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять замен в положениях 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 и 421, согласно схеме нумерации EU. Иллюстративные замены, которые могут быть введены в этих положениях, продемонстрированы в таблицах 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления аминокислота в положении 388 и/или 421 представляет собой ароматическую аминокислоту, например Trp, Phe или Tyr. В некоторых вариантах осуществления аминокислота в положении 388 представляет собой Trp. В некоторых вариантах осуществления ароматическая аминокислота в положении 421 представляет собой Trp или Phe.

В некоторых вариантах осуществления заменяется, по меньшей мере, одно следующее положение: Leu, Tyr, Met или Val в положения 384; Leu, Thr, His или Pro в положении 386; Val, Pro или кислая аминокислота в положении 387; ароматическая аминокислота, например, Trp в положении 388; Val, Ser или Ala в положении 389; кислая аминокислота, Ala, Ser, Leu, Thr или Pro в положении 413; Thr или кислая аминокислота в положении 416; или Trp, Tyr, His или Phe в положении 421. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид может содержать консервативную

замену, например, аминокислоту в той же группировке заряда, гидрофобную группировку, группировку структуры боковой цепи (например, ароматические аминокислоты) или размерную группировку, и/или полярную или неполярную группировку указанной аминокислоты в одном или нескольких положениях в наборе. Таким образом, например, Leu может присутствовать в положении 384, 386 и/или положении 413. В некоторых вариантах осуществления кислая аминокислота в положении один, два или каждом из положений 387, 413 и 416 представляет собой Glu. В других вариантах осуществления кислая аминокислота в одном, двух или в каждом из положений 387, 413 и 416 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления два, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь положений 384, 386, 387, 388, 389, 413, 416 и 421 имеют аминокислотную замену, как указано в этом параграфе.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, который модифицирован, как описано в предыдущих двух абзацах, содержит нативный Asn в положении 390. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Gly, His, Gln, Leu, Lys, Val, Phe, Ser, Ala или Asp в положении 390. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит одну, две, три или четыре замены в положениях, включающих 380, 391, 392 и 415, согласно схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления Trp, Tyr, Leu или Gln могут присутствовать в положении 380. В некоторых вариантах осуществления Ser, Thr, Gln или Phe могут присутствовать в положении 391. В некоторых вариантах осуществления Gln, Phe или His могут присутствовать в положении 392. В некоторых вариантах осуществления Glu может присутствовать в положении 415.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать положений, выбранных из следующих: Trp, Leu или Glu в положении 380; Tyr или Phe в положении 384; Thr в положении 386; Glu в положении 387; Trp в положении 388; Ser, Ala, Val или Asn в положении 389; Ser или Asn в положении 390; Thr или Ser в положении 413; Glu или Ser в положении 415; Glu в положении 416; и/или Phe в положении 421. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит все одиннадцать положений следующим образом: Trp, Leu или Glu в положении 380; Tyr или Phe в положении 384; Thr в положении 386; Glu в положении 387; Trp в положении 388; Ser, Ala, Val или Asn в положении 389; Ser или Asn в положении 390; Thr или Ser в положении 413; Glu или Ser в положении 415; Glu в положении 416; и/или Phe в положении 421.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид

содержит Leu или Met в положении 384; Leu, His или Pro в положении 386; Val в положении 387; Trp в положении 388; Val или Ala в положении 389; Pro в положении 413; Thr в положении 416; и/или Trp в положении 421. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит Ser, Thr, Gln или Phe в положении 391. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит Trp, Tyr, Leu или Gln в положении 380 и/или Gln, Phe или His в положении 392. В некоторых вариантах Trp присутствует в положении 380 и/или Gln присутствует в положении 392. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид не имеет Trp в положении 380.

В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Tyr в положении 384; Thr в положении 386; Glu или Val и положение 387; Trp в положении 388; Ser в положении 389; Ser или Thr в положении 413; Glu в положении 416; и/или Phe в положении 421. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит нативный Asn в положении 390. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит Trp, Tyr, Leu или Gln в положении 380; и/или Glu в положении 415. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит Trp в положении 380 и/или Glu в положении 415.

В дополнительных вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид дополнительно содержит одну, две или три замены в положениях, включающих 414, 424 и 426, согласно схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления положение 414 представляет собой Lys, Arg, Gly или Pro; положение 424 представляет собой Ser, Thr, Glu или Lys; и/или положение 426 представляет собой Ser, Trp или Gly.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит одну или несколько из следующих замен: Trp в положении 380; Thr в положении 386; Trp в положении 388; Val в положении 389; Thr или Ser в положении 413; Glu в положении 415; и/или Phe в положении 421 согласно схеме нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 111 -217 любой из SEQ ID NO: 184-278 (например, SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475). В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90%

идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности любой из SEQ. ID NO: 184-278 (например, SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475). В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислоты в положениях индекса EU 384-390 и/или 413-421 любой из SEQ ID NO: 184-278 (например, SEQ ID NO: 214-218, 238, 240 -270 и 469-475). В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислоты в положениях индекса EU 380-390 и/или 413-421 любой из SEQ ID NO: 184-278 (например, SEQ ID NO: 214-218, 238, 240 -270 и 469-475). В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислоты в позициях индекса EU 380-392 и/или 413-426 любой из SEQ ID NO: 184-278 (например, SEQ ID NO: 214-218, 238, 240 -270 и 469-475).

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности любой из SEQ ID NO: 184- 278 (например, SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475) и дополнительно содержит, по меньшей мере, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать или шестнадцать позиций, пронумерованных в соответствии с индексом EU, следующим образом: Trp, Tyr, Leu, Gln или Glu в положения 380; Leu, Tyr, Met или Val в положении 384; Leu, Thr, His или Pro в положении 386; Val, Pro или кислая аминокислота в положении 387; ароматическая аминокислота, например Trp, в положении 388; Val, Ser или Ala в положении 389; Ser или Asn в положении 390; Ser, Thr, Gln или Phe в положении 391; Gln, Phe или His в положении 392; кислая аминокислота, Ala, Ser, Leu, Thr или Pro в положении 413; Lys, Arg, Gly или Pro в положении 414; Glu или Ser в положении 415; Thr или кислая аминокислота в положении 416; Trp, Tyr, His или Phe в положении 421; Ser, Thr, Glu или Lys в положении 424; и Ser, Trp или Gly в положении 426.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475. В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475, но в которой одна, две или три аминокислоты замещены.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит дополнительные мутации, такие как мутации, описанные в разделе VI ниже, включая, но не ограничиваясь ими, мутацию выступа (например, T366W, как пронумеровано со ссылкой на нумерацию в EU), мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU), мутации, которые

модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A), нумерованные со ссылкой на нумерацию EU), и/или мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, (i) M252Y, S254T и T256E, пронумерованные со ссылкой на нумерацию в EU, или (ii) N434S с или без M428L, как пронумерованные со ссылкой на нумерацию в EU). В качестве иллюстрации SEQ ID NO: 271-278, 342-413 и 476-585 предоставляют неограничивающие примеры модифицированных Fc-полипептидов с мутациями в домене CH3 (например, CH3C.35.20.1, CH3C.35.23.2, CH3C.35.23.3, CH3C.35.23.4, CH3C.35.21.17.2, CH3C.35.23, CH3C.35.21, CH3C.35.20.1.1, CH3C.23.2.1 и CH3C.35.23.1.1), содержащие один или несколько из этих дополнительных мутаций.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную со ссылкой на нумерацию в EU) и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности любой один из SEQ ID NO: 271, 342, 354, 366, 378, 390, 402, 480, 492 и 504. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 271, 342, 354, 366, 378, 390, 402, 480, 492 и 504.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную со ссылкой на нумерацию в EU) и мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A), пронумерованные в соответствии с нумерацией EU) и имеют, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 272, 343, 344, 355, 356, 367, 368, 379, 380, 391, 392, 403, 404, 476, 481, 482, 493, 494, 505 и 506. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 272, 343, 344, 355, 356, 367, 368, 379, 380, 391, 392, 403, 404, 476, 481, 482, 493, 494, 505 и 506.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную со ссылкой на нумерацию EU) и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, M252Y, S254T и T256E, пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU), и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 273, 345, 357, 369, 381, 393, 405, 483, 495 и 507. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 273, 345, 357, 369, 381,

393, 405, 483, 495 и 507.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию выступа (например, T366W, которая пронумерована со ссылкой на нумерацию EU) и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, N434S с или без M428L, как пронумеровано со ссылкой на нумерацию EU), и имеет по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 517, 524, 531, 538, 545, 552, 559, 566, 573 и 580. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 517, 524, 531, 538, 545, 552, 559, 566, 573 и 580.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную со ссылкой на нумерацию в EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A), как пронумерованы со ссылкой на нумерацию в EU) и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, M252Y, S254T и T256E в соответствии с нумерацией со ссылкой на нумерацию в EU) и имеют, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95 % идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 274, 346, 347, 358, 359, 370, 371, 382, 383, 394, 395, 406 и 407, 477, 484, 485, 496, 497, 508 и 509. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 274, 346, 347, 358, 359, 370, 371, 382, 383, 394, 395, 406 и 407, 477, 484, 485, 496, 497, 508 и 509.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную со ссылкой на нумерацию в EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A), как пронумерованы со ссылкой на нумерацию в EU) и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, N434S с или без M428L, как пронумеровано со ссылкой на нумерацию в EU), и имеют идентичность, по меньшей мере, 85%, идентичность, по меньшей мере, 90% или, по меньшей мере, 95% идентичность последовательности любой из SEQ ID NO: 518, 519, 525, 526, 532, 533, 539, 540, 546, 547, 553, 554, 560, 561, 567, 568, 574, 575, 581, и 582. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 518, 519, 525, 526, 532, 533, 539, 540, 546, 547, 553, 554, 560, 561, 567, 568, 574, 575, 581 и 582.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид

содержит мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию в EU) и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности любой из SEQ ID NO: 275, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 486, 498 и 510. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 275, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 486, 498 и 510.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию в EU) и мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A) и L235A), пронумерованный со ссылкой на нумерацию EU), и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 276, 349, 350, 361 362, 373, 374, 385, 386, 397, 398, 409, 410, 478, 487, 488, 499, 500, 511 и 512. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 276, 349, 350, 361, 362, 373, 374, 385, 386, 397, 398, 409, 410, 478, 487, 488 499, 500, 511 и 512.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU) и мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке (например, M252Y, S254T и T256E, пронумерованные со ссылкой на нумерация EU) и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 277, 351, 363, 375, 387, 399, 411, 489, 501 и 513. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 277, 351, 363, 375, 387, 399, 411, 489, 501 и 513.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU) и мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке (например, N434S с или без M428L, как пронумеровано со ссылкой на нумерацию EU) и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 520, 527, 534, 541, 548, 555, 562, 569, 576 и 583. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 520, 527, 534, 541, 548, 555, 562, 569, 576 и 583.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию в EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A) и L235A), пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU), и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, M252Y, S254T и T256E, пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU), и имеют идентичность, по меньшей мере, 85%, идентичность, по меньшей мере, 90%, или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 278, 352, 353, 364, 365, 376, 377, 388, 389, 400, 401, 412, 413, 479, 490, 491, 502 503, 514 и 515. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 278, 352, 353, 364, 365, 376, 377, 388, 389, 400, 401, 412, 413, 479, 490, 491. 502, 503, 514 и 515.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные со ссылкой на нумерацию в EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A) и L235A), пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU), и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, N434S с или без M428L, как пронумеровано относительно нумерации EU), и имеют, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности, или по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 521, 522, 528, 529, 535, 536, 542, 543, 549, 550, 556, 557, 563, 564, 570, 571, 577, 578, 584 и 585. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 521, 522, 528, 529, 535, 536, 542, 543, 549, 550, 556, 557, 563, 564, 570, 571. 577, 578, 584 и 585.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит, по меньшей мере, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь замен в положениях 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439 и 440. по схеме нумерации EU. Иллюстративные модифицированные Fc-полипептиды представлены в SEQ ID NO: 289-293. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Gly в положении 437; Phe в положении 438; и/или Asp в положении 440. В некоторых вариантах Glu присутствует в положении 440. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, одну замену в положении следующим образом: Phe или Ile в положении 345; Asp, Glu, Gly, Ala или Lys в положении 346; Tyr, Met, Leu, Ile или Asp в положении 347; Thr или Ala в положении 349; Gly в положении 437; Phe в положении 438; His Tyr, Ser

или Phe в положении 439; или Asp в положении 440. В некоторых вариантах осуществления два, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь позиций 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439 и 440 и имеют замену, как указано в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид может содержать консервативную замену, например, аминокислоту из той же группы заряда, гидрофобной группы, группы структуры боковой цепи (например, ароматические аминокислоты) или группы размера, и/или полярной или неполярной группы указанной аминокислоты в одном или нескольких положениях в наборе.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 111 -217 любой из SEQ ID NO: 289-293. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с SEQ ID NO: 289-293. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 289-293. В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 289-293, но в которой одна, две или три аминокислоты замещены.

TfR-связывающие Fc-полипептиды, содержащие мутации в домене CH2

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит замены в домене CH2. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит человеческий домен CH2 Ig, такой как домен Ig2 CH2, который модифицирован для TfR-связывающей активности. Домен CH2 может быть любого подтипа IgG, т. е. IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В контексте антител IgG домен CH2 относится к сегменту аминокислот от около 231 до около 340, который пронумерован в соответствии со схемой нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит, по меньшей мере, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять замен в положениях 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288, и 290, согласно схеме нумерации EU. Иллюстративные модифицированные Fc-полипептиды представлены в SEQ ID NO: 294-298. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Glu в положении 287 и/или Trp в положении

288. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, одну замену в положении следующим образом: Glu, Gly, Gln, Ser, Ala, Asn, Tyr или Trp в положении 274; Ile, Val, Asp, Glu, Thr, Ala или Tyr в положении 276; Asp, Pro, Met, Leu, Ala, Asn или Phe в положении 283; Arg, Ser, Ala или Gly в положении 285; Tyr, Trp, Arg или Val в положении 286; Glu в положении 287; Trp или Tyr в положении 288; Gln, Tyr, His, Ile, Phe, Val или Asp в положении 289; или Leu, Trp, Arg, Asn, Tyr или Val в положении 290. В некоторых вариантах осуществления два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или все девять позиций 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288 и 290 имеют замену, как указано в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид может содержать консервативную замену, например, аминокислоту в той же группировке заряда, гидрофобную группировку, группировку структуры боковой цепи (например, ароматические аминокислоты) или размерную группировку, и/или полярную или неполярную группировку указанной аминокислоты в одном или нескольких положениях в наборе.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Glu, Gly, Gln, Ser, Ala, Asn или Tyr в положении 274; Ile, Val, Asp, Glu, Thr, Ala или Tyr в положении 276; Asp, Pro, Met, Leu, Ala или Asn в положении 283; Arg, Ser или Ala в положении 285; Tyr, Trp, Arg или Val в положении 286; Glu в положении 287; Trp в положении 288; Gln, Tyr, His, Ile, Phe или Val в положении 289; и/или Leu, Trp, Arg, Asn или Tyr в положении 290. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Arg в положении 285; Tyr или Trp в положении 286; Glu в положении 287; Trp в положении 288; и/или Arg или Trp в положении 290.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 1-110 любой из SEQ ID NO: 294-298. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с SEQ ID NO: 294-298. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 294-298. В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 294-298, но в которой одна, две или три аминокислоты замещены.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит, по меньшей мере, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять замен в положениях 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298 и 299, согласно схеме нумерации EU. Иллюстративные модифицированные Fc-полипептиды представлены в SEQ ID NO: 299-303. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Pro в положении 270, Glu в положении 295 и/или Tyr в положении 297. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, одну замену в положении следующим образом: Pro, Phe, Ala, Met или Asp в положении 266; Gln, Pro, Arg, Lys, Ala, Ile, Leu, Glu, Asp или Tyr в положении 267; Thr, Ser, Gly, Met, Val, Phe, Trp или Leu в положении 268; Pro, Val, Ala, Thr или Asp в положении 269; Pro, Val или Phe в положении 270; Trp, Gln, Thr или Glu в положении 271; Glu, Val, Thr, Leu или Trp в положении 295; Tyr, His, Val или Asp в положении 297; Thr, His, Gln, Arg, Asn или Val в положении 298; или Tyr, Asn, Asp, Ser или Pro в положении 299. В некоторых вариантах осуществления два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или все десять позиций 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298 и 299 иметь замену, как указано в этом пункте. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид может содержать консервативную замену, например, аминокислоту из той же группы заряда, группы гидрофобности, группы структуры боковой цепи (например, ароматические аминокислоты) или группы размера, и/или полярной или неполярной группы указанной аминокислоты в одном или нескольких положениях в наборе.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Pro, Phe или Ala в положении 266; Gln, Pro, Arg, Lys, Ala или Ile в положении 267; Thr, Ser, Gly, Met, Val, Phe или Trp в положении 268; Pro, Val или Ala в положении 269; Pro в положении 270; Trp или Gln в положении 271; Glu в положении 295; Tyr в положении 297; Thr, His или Gln в положении 298; и/или Tyr, Asn, Asp или Ser в положении 299.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Met в положении 266; Leu или Glu в положении 267; Trp в положении 268; Pro в положении 269; Val в положении 270; Thr в положении 271; Val или Thr в положении 295; His в положении 197; His, Arg или Asn в положении 198; и/или Pro в положении 299.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Asp в положении 266; Asp в положении 267; Leu в положении 268; Чет в положении 269; Phe в положении 270; Gln в положении 271; Val или Leu в положении 295; Val в положении 297; Чет в положении 298; и/или Pro в положении 299.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 1-110 любой из SEQ ID NO: 299-303. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с SEQ ID NO: 299-303. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 299-303. В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 299-303, но в которой одна, две или три аминокислоты замещены.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, содержит, по меньшей мере, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять замен в положениях 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294 и 300, согласно схеме нумерации EU. Иллюстративные модифицированные Fc-полипептиды представлены в SEQ ID NO: 304-308. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, одну замену в положении следующим образом: Val или Asp в положении 268; Pro, Met или Asp в положении 269; Pro или Trp в положении 270; Arg, Trp, Glu или Thr в положении 271; Met, Tyr или Trp в положении 272; Leu или Trp в положении 292; Thr, Val, Ile или Lys в положении 293; Ser, Lys, Ala или Leu в положении 294; His, Leu или Pro в положении 296; или Val или Trp в положении 300. В некоторых вариантах осуществления два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или все десять позиций 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294 и 300 имеют замену, как указано в этом пункте. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид может содержать консервативную замену, например, аминокислоту из той же группы заряда, гидрофобной группы, группы структуры боковой цепи (например, ароматические аминокислоты) или группы размера, и/или полярной или неполярной группы указанной аминокислоты в одном или нескольких положениях в наборе.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Val в положении 268; Pro в положении 269; Pro в положении 270; Arg или Trp в положении 271; Met в положении 272; Leu в положении 292; Thr в положении 293; Ser в положении 294; His в положении 296; и/или Val в положении 300.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Asp в положении 268; Met или Asp в положении 269; Trp в положении 270; Glu или Thr в положении 271; Tyr или Trp в положении 272; Trp в положении 292; Val, Ile или Lys в положении 293; Lys, Ala или Leu в положении 294; Leu или Pro в положении 296; и/или Trp в положении 300.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 1-110 любой из SEQ ID NO: 304-308. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с SEQ ID NO: 304-308. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 304-308. В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 304-308, но в которой одна, две или три аминокислоты замещены.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид, который специфически связывается с TfR, имеет, по меньшей мере, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять замен в положениях 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330 и 331, согласно схеме нумерации EU. Иллюстративные модифицированные Fc-полипептиды представлены в SEQ ID NO: 309-313. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Trp в положении 330. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит, по меньшей мере, одну замену в положении следующим образом: Trp, Val, Ile или Ala в положении 272; Trp или Gly в положении 274; Tyr, Arg или Glu в положении 276; Ser, Arg или Gln в положении 322; Val, Ser или Phe в положении 324; Ile, Ser или Trp в положении 326; Trp, Thr, Ser, Arg или Asp в положении 329; Trp в положении 330; или Ser, Lys, Arg или Val в положении 331. В некоторых вариантах осуществления два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или все девять позиций 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330 и 331 имеют замену, как указано в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид может содержать консервативную замену, например, аминокислоту из той же группы заряда, гидрофобной группы, группы структуры боковой цепи (например, ароматические аминокислоты) или группы размера, и/или полярной или неполярной

группы указанной аминокислоты в одном или нескольких положениях в наборе.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять положений, выбранных из следующего: положение 272 представляет собой Trp, Val, Ile или Ala; положение 274 является Trp или Gly; положение 276 представляет собой Tyr, Arg или Glu; положение 322 представляет собой Ser, Arg или Gln; положение 324 представляет собой Val, Ser или Phe; положение 326 - Ile, Ser или Trp; положение 329 представляет собой Trp, Thr, Ser, Arg или Asp; положение 330 - Trp; и положение 331 представляет собой Ser, Lys, Arg или Val. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит Val или Ile в положении 272; Gly в положении 274; Arg в положении 276; Arg в положении 322; Ser в положении 324; Ser в положении 326; Thr, Ser или Arg в положении 329; Trp в положении 330; и/или Lys или Arg в положении 331.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с аминокислотами 1-110 любой из SEQ ID NO: 309-313. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид имеет, по меньшей мере, 70% идентичности, по меньшей мере, 75% идентичности, по меньшей мере, 80% идентичности, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с SEQ ID NO: 309-313. В некоторых вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 309-313. В других вариантах осуществления модифицированный Fc-полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 309-313, но в которой одна, две или три аминокислоты замещены.

VI. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МУТАЦИИ Fc-ПОЛИПЕПТИДА

В некоторых аспектах антитело против Тау по данному изобретению содержит два Fc-полипептида, каждый из которых может содержать независимо выбранные модификации, или может представлять собой Fc-полипептид дикого типа, например человеческий Fc-полипептид IgG1. В некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида содержат одну или несколько модификаций, которые обеспечивают связывание с рецептором гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), например рецептором трансферрина (TfR). Неограничивающие примеры других мутаций, которые могут быть введены в один или оба Fc-полипептида, включают, например, мутации для повышения стабильности сыворотки, для модуляции эффекторной функции, для влияния на

гликозилирование, для снижения иммуногенности у людей и/или для обеспечения гетеродимеризации выступа и отверстия Fc-полипептидов.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько Fc-полипептидов (например, первый и, необязательно, второй Fc-полипептид) имеют идентичность аминокислотной последовательности, по меньшей мере, около 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98% или 99% с соответствующим Fc-полипептидом дикого типа (например, Fc-полипептидом человеческого IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4).

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептиды, присутствующие в антителе против Тау, включают мутации с выступами и отверстиями, чтобы способствовать образованию гетеродимера и препятствовать образованию гомодимера. Как правило, модификации вводят выпуклость («выступ») на границе раздела первого полипептида и соответствующую полость («отверстие») на границе раздела второго полипептида, так что выпуклость может быть расположена в полости так, чтобы способствовать образованию гетеродимера и, таким образом, препятствует образованию гомодимера. Выпуклости конструируют путем замены небольших боковых цепей аминокислот на границе раздела первого полипептида более крупными боковыми цепями (например, тирозином или триптофаном). Компенсаторные полости идентичного или сходного размера с выпуклостями создаются на границе раздела второго полипептида путем замены больших боковых цепей аминокислот более мелкими (например, аланином или треонином). В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные мутации находятся в положении в Fc-полипептиде, которое не оказывает отрицательного влияния на связывание полипептида с рецептором ГЭБ, например, TfR.

В одном иллюстративном варианте осуществления подхода димеризации с помощью ручки и отверстия положение 366 (пронумерованная в соответствии со схемой нумерации EU) одного из Fc-полипептидов, присутствующего в антителе против Тау, содержит триптофан вместо нативного треонина. Другой Fc-полипептид в димере имеет валин в положении 407 (пронумерованный в соответствии со схемой нумерации EU) вместо нативного тирозина. Другой Fc-полипептид может дополнительно содержать замену, в которой нативный треонин в положении 366 (пронумерованный согласно схеме нумерации EU) замещен серином, а нативный лейцин в положении 368 (пронумерованный согласно схеме нумерации EU) заменен на аланин. Таким образом, один из Fc-полипептидов антитела против Тау по данному изобретению имеет мутацию выступа T366W, а другой Fc-полипептид имеет мутацию Y407V, которая обычно сопровождается мутациями отверстий T366S и L368A.

В некоторых вариантах осуществления могут быть введены модификации для увеличения времени полужизни в сыворотке. Например, в некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида, присутствующие в антителе против Тау по данному изобретению, могут содержать тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовую кислоту в положении 256, пронумерованную в соответствии со схемой нумерации EU. Таким образом, один или оба Fc-полипептида могут иметь замены M252Y, S254T и T256E. Альтернативно, один или оба Fc-полипептида могут иметь замены M428L и N434S согласно нумерации EU. Альтернативно, один или оба Fc-полипептида могут иметь замену N434S или N434A.

Эффекторные функции Fc

В некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида могут содержать модификации, которые снижают эффекторную функцию, то есть обладают пониженной способностью индуцировать определенные биологические функции при связывании с рецептором Fc, экспрессируемым в эффекторной клетке, которая опосредует эффекторную функцию. Примеры эффекторных функций антител включают, но не ограничиваются ими, C1q-связывание и комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC), Fc-рецепторное связывание, антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC - antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), антитело-зависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз (ADCP - antibody-dependent cell-mediated phagocytosis), снижение уровня рецепторов клеточной поверхности (например, рецептор В-клеток) и активации В-клеток. Эффекторные функции могут варьироваться в зависимости от класса антител. Например, нативные человеческие антитела IgG1 и IgG3 могут вызывать активности ADCC и CDC при связывании с соответствующим Fc-рецептором, присутствующим в клетке иммунной системы; и нативные человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 могут вызывать функции ADCP при связывании с соответствующим Fc-рецептором, присутствующим в иммунной клетке.

В некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида также могут быть сконструированы так, чтобы они содержали другие модификации для гетеродимеризации, например, электростатическое конструирование контактных остатков в интерфейсе CH3-CH3, которые являются естественно заряженными или модификациями гидрофобного пэчча.

В некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида могут включать дополнительные модификации, которые модулируют эффекторную функцию.

В некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида могут содержать модификации, которые уменьшают или устраняют эффекторную функцию.

Иллюстративные мутации Fc-полипептида, которые снижают эффекторную функцию, включают, но не ограничиваются ими, замены в домене CH2, например, в положениях 234 и 235, согласно схеме нумерации EU. Например, в некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида могут содержать остатки аланина в положениях 234 и 235. Таким образом, один или оба Fc-полипептида могут иметь замены L234A и L235A (LALA).

Дополнительные мутации Fc-полипептида, которые модулируют эффекторную функцию, включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько замен в положениях 238, 265, 269, 270, 297, 327 и 329, согласно схеме нумерации EU. Иллюстративные замены включают в себя следующее: положение 329 может иметь мутации, в которой пролин замещен глицином или аргинином или аминокислотного остатка достаточно, чтобы уничтожить интерфейс рецептора Fc/Fc γ , который образуется между пролина 329 Fc и остатков триптофана большой Trp 87 и Trp 110 Fc γ RIII. Дополнительные иллюстративные замены включают S228P, E233P, L235E, N297A, N297D и P331S в соответствии со схемой нумерации EU. Также могут присутствовать множественные замены, например, L234A и L235A Fc-области человеческого IgG1; L234A, L235A и P329G Fc-области человеческого IgG1; S228P и L235E Fc-области человеческого IgG4; L234A и G237A Fc-области человеческого IgG1; L234A, L235A и G237A Fc-области человеческого IgG1; V234A и G237A Fc-области человеческого IgG2; L235A, G237A и E318A Fc-области человеческого IgG4; и S228P и L236E Fc-области человеческого IgG4 в соответствии со схемой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления один или оба Fc-полипептида могут иметь одну или несколько аминокислотных замен, которые модулируют ADCC, например замены в положениях 298, 333 и/или 334, согласно схеме нумерации EU.

Иллюстративные Fc-полипептиды, содержащие дополнительные мутации

В качестве неограничивающего примера, один или оба Fc-полипептида, присутствующие в слитом белке по данному изобретению, могут содержать дополнительные мутации, включая мутацию выступа (например, T366W, как пронумеровано в соответствии со схемой нумерации EU), мутации отверстия (например, T366S), L368A и Y407V с нумерацией согласно схеме нумерации EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A) с нумерацией согласно схеме нумерации EU), и/или мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, (i) M252Y, S254T и T256E, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU, или (ii) N434S с или без M428L, пронумерованные со ссылкой на нумерацию EU).

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутацию

выступа (например, T366W, пронумерованную в соответствии со схемой нумерации EU) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности любой один из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутацию выступа.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную в соответствии со схемой нумерации EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A) пронумерованы в соответствии со схемой нумерации EU) и, по меньшей мере, на 85% идентичности, по меньшей мере, на 90% идентичности или, по меньшей мере, на 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313, и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутацию выступа и мутации, которые модулируют эффекторную функцию.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную в соответствии со схемой нумерации EU), мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, (i) M252Y, S254T и T256E, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU или (ii) N434S с или без M428L, как пронумеровано со ссылкой на нумерацию EU), и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности любой из SEQ ID NOS : 181, 184-270, 289-313 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутацию выступа и мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутацию выступа (например, T366W, пронумерованную согласно нумерации EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A) пронумерованы в соответствии со схемой нумерации EU), мутации, которые повышают стабильность в сыворотке (например, (i) M252Y, S254T и T256E, пронумерованы в соответствии со схемой нумерации EU, или (ii) N434S с или без M428L, как пронумерованы со ссылкой на нумерацию EU) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-

475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутацию выступа, мутации, которые модулируют эффекторную функцию, и мутации, которые повышают стабильность в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутации отверстия.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A), пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU), и идентичность, по меньшей мере, на 85%, идентичность, по меньшей мере, 90% или идентичность, по меньшей мере, на 95% последовательности любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутации отверстия и мутации, которые модулируют эффекторную функцию.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU), мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке (например, (i) M252Y, S254T и T256E, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU или (ii) N434S с или без M428L, как пронумеровано со ссылкой на нумерацию EU), и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности последовательности любого из них. SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутации отверстия и мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид может иметь мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V, пронумерованные в соответствии со схемой

нумерации EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A и/или R329G (например, L234A и L235A), пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU), мутации, повышающие стабильность в сыворотке (например, (i) M252Y, S254T и T256E, пронумерованные в соответствии со схемой нумерации EU, или (ii) N434S с или без M428L как пронумеровано со ссылкой на нумерацию EU) и, по меньшей мере, на 85% идентичности, по меньшей мере, на 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 181, 184-270, 289-313 и 469-475, может быть модифицирован, чтобы иметь мутации отверстия, мутации, которые модулируют эффекторную функцию, и мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке.

VII. АНТИТЕЛА ПРОТИВ ТАУ, ИМЕЮЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ Fc-ПОЛИПЕПТИДЫ

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий выступ (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), YTE (M252Y, S254T и T256E согласно EU нумерации) и LS (N434S с или без M428L согласно нумерации EU), как указано для каждой из SEQ ID NO: 271-274, 476, 477 и 559-561 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторым Fc-полипептидом, имеющим последовательность SEQ ID NO: 279. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475 с мутацией выступа (например, замена T366W) согласно нумерации EU) и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 279. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 271, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 279. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 272, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 280. В некоторых В вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 273, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 281. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит

первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 274, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 282.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), YTE (M252Y, S254T, и T256E согласно нумерации EU) и мутации LS (N434S с или без M428L согласно нумерации EU), как указано для каждой из SEQ ID NO: 275-278, 478, 479 и 562-564, и имеют идентичность, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, на 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторым Fc-полипептидом, имеющим последовательность SEQ ID NO: 283. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475 с мутацией отверстия (например, T366S, замены L368A и/или Y407V согласно нумерации EU) и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 283. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 275, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 283. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 276, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 284. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 277, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 285. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 278, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 286.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий регулятор (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), YTE (M252Y, S254T и T256E согласно EU нумерации) и LS (N434S с или без M428L согласно нумерации EU), как указано для каждой из SEQ ID NO: 271-274, 476, 477 и 559-561 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторым Fc-полипептидом, имеющим отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU),

LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), YTE (M252Y, S254T, и T256E согласно нумерации EU) и мутации LS (N434S с или без M428L согласно нумерации EU), как указано для каждой из SEQ ID NO: 275-278, 478, 479 и 562-564, и имеют идентичность, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, на 95% идентичности с соответствующей последовательностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475 с мутацией выступа (например, замена T366W). согласно нумерации EU) и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475 с мутацией отверстия (например, T366S, L368A и/или Y407V замены в соответствии с нумерацией EU). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 271, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 275. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 272, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 276. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 273, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 277. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 274, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 278.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий регулятор (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), YTE (M252Y, S254T и T256E согласно EU нумерации) и LS (N434S с или без M428L согласно нумерации EU), как указано для каждой из SEQ ID NO: 283-286 и 626-628, и имеет, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторым Fc-полипептидом, имеющим отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU) и YTE (M252Y, S254T и T256E согласно к нумерации EU) мутации, как указано для каждой из SEQ ID NO: 279-282 и 629-631 и имеют, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью. В некоторых

вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 283, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 279. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 284, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 280. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 285, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 281. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, описанное в данном документе, содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 286, и второй Fc-полипептид, имеющий последовательность SEQ ID NO: 282.

В любом из описанных выше вариантов осуществления указанное антитело против Тау может содержать CDR1-3 тяжелой цепи и CDR1-3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую легкую цепь CDR1-3 (SEQ ID NO: 26-28) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), регулятор (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для последовательности SEQ ID NO: 317, и второй тяжелой цепи, имеющей CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24) мутации дырки (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), мутации LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для последовательности SEQ ID NO: 316. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 317, и вторую тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 316.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую CDR1-3 легкой цепи (SEQ ID NO: 26-28) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), регулятор (T366W согласно

нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 317-322 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A) согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 316 и 329-333 и, по меньшей мере, 85% идентичности, в по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 317-322, и вторую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 316 и 329-333.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую CDR1-3 легкой цепи (SEQ ID NO: 26-28) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно к нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 323-328 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90 % идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), высткп (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A) согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 334-339 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90 % идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 323-328, и вторую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 334-339.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит

легкую цепь, имеющую легкую цепь CDR1-3 (SEQ ID NO: 26-28) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), регулятор (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 317-322 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A) согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 323-328 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90 % идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 317-322, и вторую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 323-328.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую легкую цепь CDR1-3 (SEQ ID NO: 26-28) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), регулятор (T366W согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 334-339 и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью и вторую тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24), отверстие (T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), LALA (L234A и L235A) согласно нумерации EU), мутации P329G и/или YTE (M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU), как указано для каждой последовательности любой из SEQ ID NO: 316 и 329-333 и, по меньшей мере, 85% идентичности, в по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности с соответствующей последовательностью. В некоторых вариантах

осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 315, первую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 334-339, и вторую тяжелую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 316 и 329-333.

В дополнительных вариантах осуществления указанное антитело против Тау содержит легкую цепь, имеющую CDR1-3 легкой цепи (SEQ ID NO: 26-28) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности SEQ ID NO: 315 и тяжелую цепь, имеющую CDR1-3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 22-24) и, по меньшей мере, 85% идентичности, по меньшей мере, 90% идентичности или, по меньшей мере, 95% идентичности по отношению к последовательности любой из SEQ ID NO: 414-419. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит модифицированный Fc-полипептид, имеющий мутацию выступа (например, T366W согласно нумерации EU), мутации отверстия (например, T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU), мутации, которые модулируют эффекторную функцию (например, L234A, L235A, и/или P329G (например, L234A и L235A) в соответствии с нумерацией EU), и/или мутации, которые увеличивают стабильность в сыворотке (например, (I) M252Y, S254T и T256E согласно нумерации EU, или (II) N434S с или без M428L в соответствии с нумерацией EU).

В конкретных вариантах осуществления тяжелая цепь, имеющая последовательность любой из SEQ ID NO: 414-419, может быть модифицирована так, чтобы она содержала мутацию выступа T366W, мутации, которые модулируют эффекторную функцию L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A) и/или мутации, которые влияют на стабильность в сыворотке (i) M252Y, S254T и T256E или (ii) N434S с или без M428L в соответствии с нумерацией EU.

В конкретных вариантах осуществления тяжелая цепь, имеющая последовательность любой из SEQ ID NO: 414-419, может быть модифицирована для содержания дырочных мутаций T366S, L368A и Y407V, мутаций, которые модулируют эффекторную функцию L234A, L235A и/или P329G (например, L234A и L235A), и/или мутации, которые влияют на стабильность в сыворотке (i) M252Y, S254T и T256E, или (ii) N434S с или без M428L согласно нумерации EU.

В любом из вариантов осуществления, описанных выше, антитело против Тау может содержать:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере,

94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 22, 150-154 и 420-437;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 23 и 438-443;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 24 и 155;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 26, 156-158 и 444-459;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности (например, по меньшей мере, 91%, по меньшей мере, 92%, по меньшей мере, 93%, по меньшей мере, 94%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 96%, по меньшей мере, 97%, по меньшей мере, 98% или, по меньшей мере, 99% идентичности последовательности) с любой из SEQ ID NO: 28, 159-162 и 460-462.

VIII. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ТАУ

В другом аспекте предоставлены способы применения антител против Тау, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау, как описано в Разделе III выше, используется в практике способов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау. В некоторых вариантах осуществления способ включает ингибирование, предотвращение или уменьшение патологического образования затравок и/или распространения Тау у субъекта, например, в головном мозге субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела против Тау или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей антитело против Тау, как описано в данном документе, или мультиспецифического (например, биспецифического) антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъектом является индивидуум, имеющий тауопатию.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы предотвращения, уменьшения или ингибирования олигомеризации Тау. В некоторых вариантах осуществления способ включает предотвращение, уменьшение или ингибирование олигомеризации Тау у субъекта, например, в головном мозге субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела против Тау или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей антитело против Тау, как описано в данном документе, или мультиспецифического (например, биспецифического) антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъектом является индивидуум, имеющий тауопатию.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы предотвращения, уменьшения или ингибирования агрегации Тау. В некоторых вариантах осуществления способ включает предотвращение, уменьшение или ингибирование агрегации Тау у субъекта, например, в головном мозге субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела против Тау или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей антитело против Тау, как описано в данном документе, или мультиспецифического (например, биспецифического) антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в

данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъектом является индивидуум, имеющий тауопатию.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения тауопатии. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту, имеющему тауопатию, антитела против Тау или его антигенсвязывающей части, как описано в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей антитело против Тау, как описано в данном документе, или мультиспецифичного (например, биспецифичного) антитела, содержащего антитело против Тау, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой тауопатию. В некоторых вариантах осуществления тауопатия представляет собой нейродегенеративную тауопатию, выбранную из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, первичной возрастной тауопатии, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP - progressive supranuclear palsy), лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, деменции с аргирофильными гранулами, болезни Гуам (комплекс боковой амиотрофической склероз — паркинсонизм — деменция), кортикобазальной дегенерации, хронической травматической энцефалопатии, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции пугулистика, диффузных нейрофибрилярных сплетений с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции Глосса, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, глобулярной глиальной тауопатии, Гваделупского паркинсонизма с деменцией, Гваделупской PSP, болезни Халлевордена-Шпатца, миозита с тельцами включения, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, деменции с преобладанием нейрофибрилярных клубков, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Паркинсона, болезни Пика, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкоркового глиоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Хантингтона и деменции с преобладанием нейрофибрилярных клубков. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративная тауопатия представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративная тауопатия представляет собой лобно-височную деменцию. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративная тауопатия представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау (или его

антигенсвязывающий фрагмент, мультиспецифическое антитело или фармацевтическая композиция), как описано в данном документе, используют для лечения болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау используется при лечении продромальной болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау используется при лечении легкой болезни Альцгеймера (форма заболевания на ранней стадии). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау используется при лечении болезни Альцгеймера средней тяжести (форма заболевания средней стадии). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау используется при лечении тяжелой болезни Альцгеймера (форма поздней стадии заболевания). В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау используется при лечении болезни Альцгеймера с ранним началом. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау используется при лечении болезни Альцгеймера с поздним началом.

В некоторых вариантах осуществления подлежащий лечению субъект представляет собой человека, например взрослого человека или ребенка.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких других терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту агента, например антитела, которое связывается с амилоидными β -пептидами или предотвращает агрегацию амилоидных β -пептидов. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту антитела против амилоида β ($A\beta$), включая, но не ограничиваясь ими, адуканумаб, бапинезумаб, соланезумаб и гантенерумаб. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту ингибитора расщепляющего фермента 1 (BACE1) белка-предшественника β -сайта, включая, но не ограничиваясь верубецестатом. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту α -синуклеинового антитела. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту нейропротекторного агента. В некоторых вариантах осуществления нейропротекторный агент представляет собой антихолинергический агент, дофаминергический агент, глутаматергический агент, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC - histone deacetylase), каннабиноид, ингибитор каспазы, мелатонин, противовоспалительный агент, гормон (например, эстроген или прогестерон) или витамин. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту агента для применения при лечении когнитивного или поведенческого симптома тауопатии (например, антидепрессанта, агониста дофамина или антипсихотика).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау вводят субъекту в терапевтически эффективном количестве или дозе. Диапазон суточной дозы составляет от около 0,01 до около 500 мг/кг, или от около 0,1 до около 200 мг/кг, или от около 1 до около 100 мг/кг, или от около 10 до около 50 мг/кг, могут быть использованы. Однако дозировки могут варьироваться в зависимости от нескольких факторов, включая выбранный путь введения, состав композиции, реакцию пациента, тяжесть состояния, вес субъекта и решение врача, назначающего препарат. Дозировка может быть увеличена или уменьшена с течением времени, как того требует отдельный пациент. В определенных случаях пациенту сначала дают низкую дозу, которая затем увеличивается до эффективной дозировки, приемлемой для пациента. Определение эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области.

Путь введения антитела против Тау (или его антигенсвязывающего фрагмента, мультиспецифичного антитела или фармацевтической композиции), как описано в данном документе, может быть пероральным, внутривенным, внутримышечным, интратекальным, ингаляционным, местным, внутривенным, внутримышечным, интратекальным, ингаляционным, местным, внутриочаговым, ректальным, внутривенным, интратекальным, ингаляционным, местным, кишечным, глазным или ушным или любым другим способом, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело вводят перорально, внутривенно или внутримышечно.

Агенты, вводимые совместно (например, антитело против Тау и другой терапевтический агент), можно вводить вместе или отдельно, одновременно или в разное время. При введении терапевтические агенты могут вводиться независимо один, два, три, четыре раза в день или более или менее часто, по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления вводимые терапевтические агенты вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления вводимые терапевтические агенты вводят одновременно или в разное время, например, в виде смеси. В некоторых вариантах осуществления один или несколько терапевтических агентов вводят в составе с замедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау и другой терапевтический агент вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау и другой терапевтический агент вводят последовательно. Например, в некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау вводят первым, например, в течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 дней или более до введения другого терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления другой терапевтический агент вводят первым, например, в

течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 дней или более до введения антитела против Тау.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау (и, необязательно, другое терапевтическое средство) вводят субъекту в течение продолжительного периода времени, например, в течение, по меньшей мере, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350 дней или дольше.

IX. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И НАБОРЫ

В другом аспекте предложены фармацевтические композиции и наборы, содержащие антитело, которое специфически связывается с белком Тау человека. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и наборы предназначены для применения для предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау, например, в головном мозге субъекта. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и наборы предназначены для использования при лечении тауопатии.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции, содержащие антитело против Тау. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Тау представляет собой антитело (или его антигенсвязывающий фрагмент или мультиспецифическое антитело), как описано в разделе III выше.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело против Тау, как описано в данном документе, и дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. Фармацевтически приемлемый носитель включает любые растворители, дисперсионные среды или покрытия, которые являются физиологически совместимыми и которые предпочтительно не препятствуют или иным образом не ингибируют активность активного агента. Различные фармацевтически приемлемые наполнители хорошо известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления носитель подходит для внутривенного, внутримышечного, перорального, внутрибрюшинного, интратекального, трансдермального, местного или подкожного введения. Фармацевтически приемлемые носители могут содержать одно или несколько физиологически приемлемых соединений, которые действуют, например, для стабилизации композиции или для увеличения или уменьшения абсорбции активного агента(ов). Физиологически приемлемые соединения могут включать, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны,

антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие агенты, низкомолекулярные белки, композиции, которые уменьшают клиренс или гидролиз активных агентов, или наполнители или другие стабилизаторы и/или буферы. Другие фармацевтически приемлемые носители и их составы хорошо известны в данной области.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть изготовлены способом, известным специалистам в данной области, например, посредством обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, эмульгирования, капсулирования, захвата или лиофилизации. Следующие способы и наполнители являются просто примерными и никоим образом не ограничивающими.

Для перорального введения антители против Тау можно приготовить, комбинируя его с фармацевтически приемлемыми носителями, которые хорошо известны в данной области. Такие носители позволяют составлять соединения в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, эмульсий, липофильных и гидрофильных суспензий, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, смесей микрочастиц и тому подобного для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем смешивания соединений с твердым эксципиентом, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, для получения ядер таблеток или драже. Подходящие наполнители включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон (PVP). При желании могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Антитело против Тау может быть приготовлено для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Для инъекции соединение или соединения могут быть составлены в препараты путем растворения, суспендирования или эмульгирования их в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие подобные масла, синтетические глицериды алифатических кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и, если необходимо, с обычными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические агенты, суспендирующие агенты, эмульгирующие

агенты, стабилизаторы и консерванты. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть составлены в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Композиции для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в контейнерах с множеством доз, с добавленным консервантом. Композиции могут иметь форму суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело против Tau получают для доставки в составе с пролонгированным высвобождением, контролируемым высвобождением, замедленным высвобождением или замедленным высвобождением, например, в полупроницаемых матрицах твердых гидрофобных полимеров, содержащих активный агент. Различные типы с замедленным высвобождением материалов были созданы и хорошо - известны специалистам в данной области техники. Современные препараты с пролонгированным высвобождением включают таблетки с пленочным покрытием, системы из множества частиц или гранул, матричные технологии с использованием гидрофильных или липофильных материалов и таблетки на основе воска с порообразующими наполнителями. Системы доставки с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их конструкции, высвободить соединения в течение часов или дней, например, в течение 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часов или более. Обычно составы с замедленным высвобождением могут быть получены с использованием природных или синтетических полимеров, например, полимерных винилпирролидонов, таких как поливинилпирролидон (PVP); карбоксивинилгидрофильные полимеры; гидрофобные и/или гидрофильные гидроколлоиды, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза; и карбоксиполиметилен.

Как правило, фармацевтическая композиция для применения *in vivo* является стерильной. Стерилизация может быть осуществлена в соответствии со способами, известными в данной области, например, тепловой стерилизацией, стерилизацией паром, стерильной фильтрацией или облучением.

Дозировки и желаемая концентрация лекарственного средства в фармацевтических композициях по данному изобретению могут варьироваться в зависимости от конкретного предполагаемого применения. Определение подходящей дозировки или пути введения хорошо известно специалисту в данной области. Подходящие дозы также описаны в разделе VIII выше.

Наборы

В некоторых вариантах осуществления предоставлены наборы, содержащие антитело против Тау (или антигенсвязывающий фрагмент или мультиспецифическое антитело), как описано в данном документе (например, как описано в разделе III выше). В некоторых вариантах осуществления наборы предназначены для предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау, например, в головном мозге субъекта. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и наборы предназначены для применения при лечении тауопатии, например нейродегенеративной тауопатии.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело против Тау, как описано в данном документе, и дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтических агентов для применения при лечении тауопатии. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой средство для применения при лечении когнитивного или поведенческого симптома тауопатии (например, антидепрессант, агонист дофамина или антипсихотик). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой нейропротективный агент (например, антихолинергический агент, дофаминергический агент, глутаматергический агент, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), каннабиноид, ингибитор каспазы, мелатонин, противовоспалительный агент, гормон (например, эстроген или прогестерон) или витамин). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой агент, например антитело, которое связывается с амилоидными β -пептидами или предотвращает агрегацию амилоидных β -пептидов.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструктивные материалы, содержащие указания (т. е. протоколы) для практики способов, описанных в данном документе (например, инструкции по использованию набора для лечения тауопатии). Хотя учебные материалы обычно содержат письменные или печатные материалы, они не ограничиваются ими. Любой носитель, способный хранить такие инструкции и передавать их конечному пользователю, предусмотрен данным изобретением. Такие носители включают, но не ограничиваются ими, электронные носители данных (например, магнитные диски, ленты, картриджи, микросхемы), оптические носители (например, CD-ROM) и тому подобное. Такие средства массовой информации могут включать адреса интернет-сайтов, которые предоставляют такие учебные материалы.

Х. ПРИМЕРЫ

Данное изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предлагаются только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

Пример 1. Обнаружение и скрининг антител против Тау

Этот Пример описывает конструирование, генерацию и характеризацию антител, которые специфически связываются с множественными сплайс-изоформами Тау и которые специфически связываются как с фосфорилированным Тау человека, так и с нефосфорилированным Тау человека. Антитела также проявляют межвидовую реактивность между Тау человека и Тау яванского макака и, в некоторых случаях, Тау мыши.

Схема программы обнаружения и скрининга антител против Тау продемонстрирована на Фиг. 1. Как подробно описано ниже, мышей иммунизировали рекомбинантным Тау (r-Taи) и/или гиперфосфорилированным Тау (p-Taи), собирали спленциты и лимфоциты и экстрагировали РНК для получения кДНК. Впоследствии фаговую библиотеку генерировали путем амплификации V-генов и сборки в виде фрагментов Fab, слитых с белком оболочки фага рШ в фагемидном векторе, и подвергали пэннингу против r-Taи. Затем генерировали рекомбинантные фрагменты Fab против r-Taи и p-Taи. Антитела против Тау отбирали с помощью ИФА для скрининга на антитела, которые связывались со всеми сплайс-изоформами Тау человека 0N3R, 1N3R, 2N3R, 0N4R, 1N4R и 2N4R и которые проявляли связывание с Тау яванского макака (супо). Позитивные хиты от скринингов ИФА были сиквенированы, и последовательности были использованы для генерирования химерных IgG. Клоны химерных антител тестировали на аффинность связывания и характеристики связывания, и проводили картирование эпитопов антител с высокой аффинностью.

Получение антигена

Рекомбинантный Тау

В клетках *E. coli* BL21 (DE3) было получено 546 рекомбинантных Тау (r-Taи) полной длины (441 аминокислота). r-Taи экспрессировали с тэгом His6-Smt3 (Фиг. 2А), который использовали для аффинной очистки, а затем расщепляли и удаляли с использованием убиквитин-подобной специфической протеазы 1 (Ulp1). На Фиг. 2В продемонстрирован гель ДСН-ПААГ исходного и расщепленного продукта. На Фиг. 2С продемонстрирован гель ДСН-ПААГ конечного очищенного антигена r-Taи.

In vitro фосфорилирование r-Taи

Рекомбинантный Тау (r-Taи) фосфорилировали *in vitro* путем инкубации с 1:1

количеством PKA и GSK3 β в 50 мМ MES, pH 6,8, 100 мМ NaCl, 0,5 мМ EGTA, 5 мМ MgCl₂ и 1 мМ АТР в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем фосфорилированный τ -Tau очищали для удаления киназ и эндотоксинов. Фосфорилирование τ -Tau было подтверждено, как продемонстрировано на Фиг. 2D.

Иммунизация мышей

Мышей NZBW иммунизировали рекомбинантным Tau (τ -Tau), рекомбинантным гиперфосфорилированным Tau (p -Tau) или чередующимися инъекциями одного из этих антигенов. Иммунизации проводили через коленный сустав или ступню еженедельно с 5-10 мкг антигена в адьюванте Рибидина или Фрейнда до тех пор, пока сывороточное антитело против τ -Tau или p -Tau не прореагировало в ИФА до разведения, превышающего 10⁵, обычно около от шести до восьми недель. Мышам давали заключительный буст без адьюванта посредством внутрибрюшинной инъекции и умерщвляли через 3 дня после бустера. Селезенки, подколенные и паховые лимфатические узлы собирали, превращали в суспензии отдельных клеток путем пропускания через клеточные сита, а затем спленоциты и лимфоциты мгновенно замораживали в жидком азоте.

Очистка РНК и генерация кДНК из спленоцитов и лимфоцитов

Клеточные осадки из замороженных спленоцитов или лимфоцитов оттаивали на льду и ресуспендировали в 1 мл TRIzol™. Раствор инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли 0,2 мл хлороформа и пробирки энергично встряхивали в течение 15 секунд. Пробирки центрифугировали при 20 x g в течение 15 минут при 4°C для разделения фаз. Бесцветную водную фазу осторожно удаляли, оставляя белую интерфазу и розовую хлороформную фазу. РНК осаждали, добавляя 0,6 мл изопропанола, перемешивая путем переворачивания и затем вращая при 20 мкг в течение 15 минут при 4°C. Супернатант отбрасывали, а осадок промывали 75% этанолом и растворяли в воде, обработанной DEPC. кДНК генерировали из общей РНК с использованием обратной транскриптазы SuperScript™ III (полученной от Thermo Fisher) с использованием рекомендованного производителем протокола для праймирования олиго-dT.

Создание иммунизированных библиотек фагового дисплея

Проводили реакции ПЦР для амплификации V-генов для переменных областей тяжелой или легкой цепи с использованием праймеров, специфичных для соответствующих генов зародышевой линии мыши. Продукты ПЦР очищали агарозным гелем. Фрагменты VH-SH1 были получены путем объединения реакции ПЦР с использованием продуктов VH и ДНК области SH1 человека вместе с концевыми праймерами. Фрагменты VL-CL были получены путем объединения реакции ПЦР с

использованием продуктов VL и ДНК для каппа-области человека вместе с концевыми праймерами. Соответствующие фрагменты очищали агарозным гелем. Конечную реакцию ПЦР проводили для объединения фрагментов VH-CH1 и VL-CL, и полученную ДНК, кодирующую Fab, снова очищали агарозным гелем, затем расщепляли рестриктазой Sfi I. Расщепленный Fab-фрагмент лигировали в расщепленный Sfi I фагемидный вектор в течение ночи при 16°C, и продукт лигирования очищали осаждением этанолом. Электрокомпетентные клетки *E. coli* TG1 (полученные от Lucigen®) подвергали электропорации с использованием системы электропорации ВТХ® ЕСМ® 630 и параметров, предложенных производителем. Для каждой библиотеки проводили от четырех до шести реакций электропорации с 0,5 мкг продукта лигирования на реакцию. Сразу после каждой реакции электропорации кюветы промывали 2 мл среды для восстановления (полученной из Lucigen®) и клетки TG1 извлекали при 37°C при встряхивании в течение 1 часа. Добавляли селективную среду, 2YT, содержащую 100 мкг/мл карбенициллина (2YTC), и клетки TG1 выращивали до OD 600 приблизительно 0,5. Фаг-помощник (хелпер) M13K07 добавляли при MOI (multiplicity of infection - множественность инфекции) приблизительно 10 и инфицировали при 37°C в течение 30 минут без встряхивания, затем 30 минут при встряхивании и затем добавляли 50 мкг/мл канамицина. Клетки выращивали в течение ночи при 30°C при встряхивании. Культуры собирали центрифугированием при 8000 об/мин при температуре 4°C и осадки отбрасывали. PEG/NaCl (полученный от Teknova) добавляли к супернатантам в конечной концентрации 4% PEG. Фаг осаждали на льду в течение 1 часа, затем центрифугировали со скоростью 8000 об/мин до образования осадка. Супернатанты удаляли и фаг растворяли в 40 мл ФСБ. Растворы центрифугировали при максимальной скорости в течение 10 минут для удаления нерастворимого материала, затем фаг осаждали во второй раз из супернатанта путем добавления PEG/NaCl и инкубации на льду. Фаг снова осаждали центрифугированием и суспендировали в 8 мл ФСБ, содержащего 15% глицерина, затем аликвотировали и замораживали.

Пэннинг фагов

Аликвоты фага (0,5 мл) оттаивали и смешивали с 0,5 мл 10% БСА в ФСБ для блокирования. Фаг добавляли к аликвоте 200 мкл гранул M280-стрептавидина (M280SA) и инкубировали при комнатной температуре с легким вращением в течение 1 часа. Тем временем, биотинилированный γ -Tau (γ -Tau-биотин, 100 пмоль) добавляли ко второй аликвоте 200 мкл гранул M280SA и инкубировали при комнатной температуре с легким вращением в течение 30 минут, затем гранулы промывали ФСБ с 1% BSA (PBSA) три раза, используя магнит для разделения гранул между каждой отмывкой. Затем раствор фага

отделяли от гранул отрицательных по M280SA с помощью магнита и добавляли к гранулам, нагруженным τ -Тау. После 1-часовой инкубации с легким вращением гранулы четыре раза промывали ФСБ, содержащим 0,1% BSA и 0,05% Tween[®] 20, причем каждая промывка длилась 5 минут. Связанный фаг элюировали с гранул с использованием 0,1 М глицина (рН 2,7) в течение 30 минут; элюированный раствор фага затем нейтрализовали 1 М трис (рН 7,5). Элюированный фаг использовали для инфицирования 10 мл TG1 *E. coli*, выращенной до средней логарифмической фазы (OD_{600} приблизительно 0,5) при 37°C в течение 30 минут без встряхивания, а затем 30 минут со встряхиванием. Добавляли селективную среду (2YTC) (объем 40 мл) и культуры выращивали в течение 1-2 часов при 37°C при встряхивании. В этот момент культуры имели OD_{600} 0,5 или ниже и их инфицировали фагом-помощником M13K07 при MOI приблизительно 10. После заражения добавляли 50 мкг/мл канамицина и культуры выращивали в течение ночи при 30°C при встряхивании. Во втором раунде пэннинга фаг осаждали один раз PEG/NaCl и концентрировали в 20 раз, затем следовали тому же протоколу, что и выше, за исключением того, что проводили более строгую промывку (6 промывок PBST, 2 раза в течение 10 минут). После второго раунда пэннинга инфицированные клетки TG1 распределяли по чашкам 2YTCG (полученным от Teknova) для отбора отдельных колоний для скрининга.

Генерирование Fab посредством периплазматической экспрессии

Одиночные колонии со второго раунда пэннинга отбирали и помещали в 96-луночные глубокие планшеты, содержащие 0,5 мл среды 2YTC. Планшеты закрывали и выращивали в течение ночи при 37°C при встряхивании. Для индукции периплазматической экспрессии Fab 50 мкл ночной культуры переносили в новые 96-луночные планшеты с глубокими лунками, содержащими 950 мкл на лунку среды 2YTC, с добавками для автоиндукции (полученными из EMD Millipore). Планшеты закрывали и выращивали в течение ночи при 37°C. Планшеты центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут для осаждения бактерий и среду отбрасывали. Осадки суспендировали в 0,1 мл буфера PPB (полученного от Teknova) и встряхивали при 10°C и 1000 об/мин в течение одного часа, после чего в каждую лунку добавляли 0,3 мл воды. После дополнительных 30 минут встряхивания пластины центрифугировали с максимальной скоростью в течение 10 минут. Полученный супернатант содержал растворимый, неочищенный Fab для скрининга.

Скрининг Fab на связывание с τ -Тау и p -Тау

Планшеты для ИФА с половинной площадью (Costar[™]) покрывали в течение ночи при 4°C 25 мкл на лунку 0,5 мкг/мл τ -Тау или p -Тау. Планшеты трижды промывали PBST

с использованием моечной машины для планшетов BioTek®. Затем планшеты блокировали в течение одного часа при комнатной температуре с 100 мкл на лунку PBSA. После трехкратной промывки PBST добавляли периплазматически экспрессированные Fab (25 мкл на лунку) и планшеты инкубировали в течение одного часа. Затем планшеты трижды промывали PBST и добавляли 25 мкл на лунку PBSA, содержащей разведение 1:5000 конъюгированной с HRP кроличьей анти-человеческой каппа (полученной из Bethyl Laboratories). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем трижды промывали PBST. Планшеты проявляли путем добавления 25 мкл на лунку субстрата TMB (полученного от Thermo Fisher) и гасили 2N H₂SO₄. Сигнал количественно оценивали на считывающем устройстве BioTek® планшет при A₄₅₀. Лунки с сигналом, превышающим в 5 раз фон как для γ-Тау, так и для р-Тау, считались положительными, и клоны повторно выстраивали из первичной культуры для подтверждения связывания (повторением ИФА) и сиквенирования вариабельных областей.

Скрининг Fab на изоформу и видовую специфичность

ИФА выполняли, по существу, как описано выше, но покрытие выполняли, используя 1 мкг/мл каждого вида рекомбинантного Тау и используя разведение 1:1 (в ФСБ с 0,1% BSA, 0,05% Tween®) супернатанта, содержащего Fab. Результаты ИФА, демонстрирующие связывание Fab с Тау яванца и мышьиной Тау, а также связывание с фосфорилированными полноразмерным Тау человека и изоформами Тау человека, продемонстрированы в Таблице 1 ниже.

Таблица 1. Fab скрининг Тау-изоформ человека и видовой специфичности

	0N3R		0N4R		1N3R		1N4R		2N3R		2N4R	
	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.
1A1	1,658	1,539	2,390	2,368	2,571	2,586	2,468	2,390	2,590	2,520	2,583	2,502
	1,420		2,347		2,600		2,312		2,450		2,421	
1C7	2,472	2,403	2,660	2,658	2,704	2,696	2,731	2,688	2,775	2,747	2,735	2,734
	2,334		2,657		2,688		2,645		2,719		2,734	
1A5	1,266	1,191	2,461	2,482	2,622	2,582	2,302	2,328	2,580	2,541	2,570	2,570
	1,115		2,504		2,541		2,353		2,503		2,569	
1D10	0,331	0,323	1,211	1,186	1,505	1,486	0,967	0,939	1,467	1,462	1,541	1,472
	0,316		1,162		1,467		0,911		1,457		1,403	
1G7	0,746	0,725	2,123	1,877	2,220	2,159	1,840	1,799	2,056	2,002	2,126	2,044
	0,705		1,632		2,098		1,757		1,948		1,962	
1-421 (2N4R)		50-441 (2N4R)		p-Tau (2N4R)		Тау яванца		мышинный Тау				
	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.	A ₄₅₀	ср.		
1A1	1,485	1,524	1,683	1,796	2,120	2,094	1,729	1,807	1,832	1,953		
	1,563		1,910		2,067		1,886		2,074			
1C7	2,033	2,121	2,041	2,303	2,142	2,238	2,246	2,311	0,060	0,060		
	2,210		2,565		2,334		2,376		0,060			
1A5	1,491	1,638	1,898	2,083	1,953	2,080	1,766	1,898	1,961	2,069		
	1,786		2,267		2,207		2,030		2,176			
1D10	0,738	0,806	1,053	1,128	1,111	1,191	0,862	0,867	1,022	1,099		
	0,875		1,204		1,270		0,872		1,175			
1G7	1,121	1,227	1,594	1,679	1,411	1,610	1,412	1,526	1,415	1,508		
	1,332		1,764		1,809		1,641		1,601			

Получение антител

Антитела против Тау были экспрессированы как химерные антитела мышечеловека путем временной трансфекции клеток НЕК293. IgG очищали с помощью аффинной хроматографии с белком А.

Фиг. 3 по Фиг. 7 изображают выравнивания последовательностей для клонов антител 1C7, 1A1, 1A5, 1D10 и 1G7, выровненных против легкой цепи человека (вариабельная 4 иммуноглобулина каппа (IGKV4) или вариабельная 2 иммуноглобулина каппа (IGKV2)) и тяжелой цепи (тяжелая вариабельная 3 иммуноглобулина (IGHV3) или последовательности тяжелой вариабельной 1 (IGHV1) иммуноглобулина). Для выравнивания определения CDR определяли по гипервариабельности их последовательности.

ИФА с химерным IgG

Nunc[®] MaxiSorp[®] микротитровальные планшеты покрывали 1 мкг/мл

рекомбинантного Тау, р-Тау, или Тау изоформ. Планшеты трижды промывали PBST с использованием моечной машины для планшетов BioTek® и блокировали 200 мкл на лунку PBSA в течение 1 часа при комнатной температуре. Последовательные 4-кратные разведения каждого химерного антитела IgG инкубировали в каждой лунке в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем планшеты трижды промывали PBST и добавляли 60 мкл на лунку PBSA, содержащей разведение 1: 1000 конъюгированного с HRP вторичного антитела Fc козы против человеческого IgG. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем трижды промывали PBST. Планшеты проявляли путем добавления 60 мкл на лунку субстрата TMB (полученного от Thermo Fisher) и гасили стоп-раствором ИФА для длины волны 650 нм. Сигнал был измерен с помощью планшетного ридера BioTek® при A₆₅₀ и связывающие кривые построены с помощью PRISM программного обеспечения.

На Фиг. 8 представлены результаты ИФА, в которых четыре химерных клона IgG (клоны 1A5, 1C7, 1G7 и 1D10) были протестированы на связывание с полноразмерным Тау человека (Tau441 (2N4R)), гиперфосфорилированным Тау441 (р-Тау) и другие пять сплайс-изоформ человеческого Тау (Tau352 (0N3R), Tau381 (1N3R), Tau410 (2N3R), Tau383 (0N4R) и Tau412 (1N4R)). Как продемонстрировано на Фиг. 8, все клоны связаны как с нефосфорилированными полноразмерными Тау, так и с р-Тау. Кроме того, все клоны связаны с оставшимися сплайс-изоформами 0N3R, 1N3R, 2N3R, 0N4R и 1N4R.

Клоны химерных IgG 1A5, 1C7, 1G7 и 1D10 также тестировали на межвидовую реактивность на Тау мышей (SEQ ID NO: 6) и яванца Тау (SEQ ID NO: 7) в анализе ИФА. Все четыре клон демонстрировали сравнимое связывание как с Тау яванца так и с полноразмерным Тау человека. Клоны 1A5, 1G7 и 1D10 также демонстрировали связывание с мышинным Тау. Четыре химерных клон IgG также тестировали на связывание с укороченным на С-конце Тау человека (Tau (1-421); SEQ ID NO: 4) и укороченным на N-конце Тау человека (Tau (50-441); SEQ ID NO: 5). Было обнаружено, что все тестируемые клоны связаны с Тау в аминокислотных остатках 50-421 SEQ ID NO: 1.

Связывание эпитопов для выбранных антител

Эпитоп-специфическую сортировку проводили с использованием прибора FortéBio® Octet® RED384 с использованием FortéBio® стрептавидиновых биосенсоров. Биотинилированный рекомбинантный Тау разбавляли до концентрации 2 мкг/мл в кинетическом буфере (полученном из FortéBio®) и захватывали на отдельные биосенсоры в течение 1 минуты. Затем устанавливали исходное значение в течение 1 минуты в кинетическом буфере. Нагруженные биосенсоры погружали в 10 мкг/мл первого

химерного антитела IgG до насыщения сигнала с последующим погружением в 1 мкг/мл второго антитела. Связывание для второго антитела было нормализовано до его полного связывания в отсутствие первого антитела.

Результаты эпитоп-специфической сортировки суммированы ниже в Таблице 2, которая демонстрирует, что клоны 1A5, 1G7 и 1D10 сортируются вместе, в то время как клон 1C7 сортируется отдельно.

Таблица 2. Эпитоп-специфическая сортировка химерных IgG-клонов

	1C7	1A5	1G7	1D10
1C7	0,03	0,88	0,84	0,82
1A5	0,70	-0,13	-0,10	-0,35
1G7	0,85	-0,04	-0,03	-0,12
1D10	0,88	-0,07	0,12	-0,05
Ab107	1,00	1,00	1,00	1,00

Оценка Biacore выбранных антител против Тау

Аффинность химерных антител IgG 1C7, 1A1, 1A5, 1D10 и 1G7 к рекомбинантному Тау определяли методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Biacore™ T200. Чипы Biacore™ Series S CM5 были иммобилизованы моноклональным мышинным антителом против человеческого IgG (Fc) (набор для захвата человеческого антитела от GE Healthcare). 1 мкг/мл антитела улавливали в течение 1 минуты на каждой проточной ячейке и вводили серийные 3-кратные разведения рекомбинантного Тау со скоростью потока 30 мкл/мин. Каждый образец анализировали с 3-минутной ассоциацией и 10-минутной диссоциацией. После каждой инъекции чип регенерировали с использованием 3 М MgCl₂. Ответ на связывание корректировали путем вычитания ЕО из проточной клетки, захватывающей нерелевантный IgG с аналогичной плотностью. Для анализа кинетики использовали модель Лингера 1: 1 для одновременной подгонки k_{on} и k_{off} .

Как продемонстрировано на Фиг. 9А-9Е, клоны 1C7, 1A1, 1A5, 1D10 и 1G7 все демонстрируют быстрые скорости включения и очень медленные скорости отключения, что согласуется с сильным сродством к рекомбинантному Тау.

В Таблице 3 ниже продемонстрированы свойства связывания клонов 1C7, 1A5, 1G7, 1A1 и 1D10, включая их субнаномолярное сродство к рекомбинантному Тау человека, измеренное с помощью Biacore, их специфичность связывания для Тау яванца и мыши и узнаваемый эпитоп или эпитопы каждым антителом.

Таблица 3. Связывающие свойства клонов антител

Клон	Связывание с Тау яванца (да/нет)	Связывание с мышинным Тау (да/нет)	Аффинность к r-Тау (нМ)	Эпитоп(ы) узнаваемые антителом
1C7	Д	Н	0,20	111-125
1A5	Д	Д	0,20	256-270 и 346-360
1G7	Д	Д	0,10	256-270 и 346-360
1A1	Д	Д	0,02	256-270 и 346-360
1D10	Д	Д	0,20	256-270 и 346-360

Эпитопное картирование с использованием пептидных микромассивов

Полноразмерный Тау человека (кодируемый геном Тау изоформы 2, ассоциированным с микротрубочками, (МАРТ), аминокислотная последовательность NCBI номер доступа NP_005901. 2, SEQ ID NO: 1, вариантное обозначение «2N4R») была разделена на 15 аминокислотных пептидов, смещенные на 5 аминокислот (перекрывающихся на 10 аминокислот). Пептиды были синтезированы и ковалентно прикреплены к кремниевым слайдам в трех экземплярах с размером пятна 0,5 мм (получено от JPT Technologies, Берлин, Германия). Химерные антитела IgG разбавляли до концентрации 5 мкг/мл в 3% бычьем сывороточном альбумине в трис-буферном солевом растворе (10 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl) с добавлением 0,05% Tweena[®] 20 (3% BSA-TBST), Разбавленным антителам позволяли связываться с пептидами, напечатанными на предметных стеклах, в течение 2 часов при комнатной температуре, как описано в руководстве пользователя PepStar[™] (JPT Technologies). После интенсивной промывки (5 × 5 минут TBST) предметные стекла инкубировали с вторичными антителами козьего античеловеческого IgG, конъюгатом Alexa Fluor[®] 568, 1 мкг/мл в 3% BSA-TBST) в течение 1 часа при комнатной температуре. После интенсивной промывки (5 × 5 минут TBST, затем 5 × 5 минут ультрачистой водой) предметные стекла высушивали в течение ночи и получали изображения с использованием системы Opera Phenix[™] в канале 568 нм. Изображения были выровнены по файлам определения пептидной матрицы с использованием программного обеспечения Galviewer, полученного от JPT Technologies и программного обеспечения ImageJ, с контрольным IgG человека, служащим ориентирами.

Результаты картирования эпитопа продемонстрированы на Фиг. 10 и в Таблице 12 ниже. На Фиг. 10А продемонстрировано, что клон 1C7 связывается с пептидом, соответствующим остаткам 111-125 SEQ ID NO: 1, указывая на то, что остатки 111-125 являются достаточными для того, чтобы антитело связывалось с Тау. Фиг. 10В демонстрирует, что 1A1 связывается с пептидами, соответствующими остаткам 251-265 и остаткам 256-270 SEQ ID NO: 1, причем наиболее сильное связывание происходит в

пределах остатков 256-270, указывая на то, что остатков 251-265 или остатков 256-270 достаточно для антитела для связывания с Тау. Фиг. 10В также демонстрирует, что 1А1 связывается с пептидом, соответствующим остаткам 346-360 SEQ ID NO: 1, указывая на то, что остатки 346-360 достаточны для того, чтобы антитело связывалось с Тау. Клоны 1А5, 1G7 и 1D10 показали идентичные профили связывания пептидов с клоном 1А1.

Подтверждение эпитопа и исследование фосфорилирования

Пептиды, соответствующие оригинальным сайтам связывания на микромассиве, были синтезированы и включали все перестановки фосфосериновых эпитопов. Пептиды были синтезированы с биотинилированным N-концом и C-концевым амидом. Пептиды были очищены и подтверждены масс-спектрометрией. Затем пептиды связывали с планшетами, покрытыми стрептавидином, в полусерийных разведениях от 250 нг/лунку каждого пептида. Связывание антител тестировали при 1 мкг/мл в 5% BSA TBST с последующим промыванием и обнаружением козым анти-человеческим HRP (как описано выше в разделе «Химерный IgG ИФА»).

На Фиг. 11 продемонстрированы результаты исследования подтверждения эпитопа и фосфорилирования для клонов 1А1, 1А5, 1D10 и 1G7. Для эпитопа 251-270 связывание антител измеряли для нефосфорилированного пептида PDLKNVSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 36), пептида PDLKNVSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 36), фосфорилированного либо в Ser258, либо в Ser262, либо в PDLKNVSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO: 36) пептида фосфорилированного как в Ser258, так и в Ser262. Смотри Фиг. 11, верхняя панель. Все антитела 1А1, 1А5, 1D10 и 1G7 демонстрировали сильное связывание с нефосфорилированным пептидом, подтверждая, что эти антитела распознают эпитоп 251-270. Кроме того, все антитела 1А1, 1А5, 1D10 и 1G7 демонстрировали сильное связывание, по меньшей мере, с одним монофосфорилированным пептидом. 1А1 также демонстрирует сильное связывание с пептидом, который был фосфорилирован как в Ser258, так и в Ser262.

Для эпитопа 346-360 связывание антител измеряли для нефосфорилированного пептида FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 38), пептида FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 38), фосфорилированного или по Ser352 или по Ser356, либо для FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 38) пептида фосфорилированного как по Ser352, так и по Ser356. Смотри Фиг. 11, нижняя панель. Все антитела 1А1, 1А5, 1D10 и 1G7 демонстрировали сильное связывание с нефосфорилированным пептидом, подтверждая, что эти антитела распознают эпитоп 346-360. Кроме того, антитело 1А1 показало сильное связывание с каждым из монофосфорилированных пептидов, тогда как антитело 1G7 показало сильное связывание с одним из монофосфорилированных пептидов (pSer352).

Пример 2. Функциональная характеристика антител против Тау

Этот Пример иллюстрирует, что антитела против Тау, как описано в данном документе, способны связываться с растворимым Тау в образцах лизата головного мозга как контрольном, так и болезни Альцгеймера, и что антитела ингибируют образование затравок Тау лизатом человеческого мозга.

Связывание в лизате человеческого мозга

Контрольные образцы и образцы мозга при болезни Альцгеймера были получены от Banner Health®. Образцы были срезаны, и один срез приблизительно 30 мг был гомогенизирован в пяти объемах (вес/объем) холодного ФСБ (с ингибиторами протеазы и фосфатазы) с использованием гранулы 3 мм в пробирке 2 мл и лизатора ткани (3 минуты при 25/с x2). Полученный лизат затем центрифугировали при 3000 × g в течение 10 минут при 4°C и супернатант собирали в виде растворимой фракции. Анализ белка Pierce™ BCA и человеческий Тау ИФА (полученный от Life Technologies) проводили в соответствии с протоколами производителей для определения общего белка и общего уровня Тау, соответственно.

ИФА проводили с использованием химерных антител IgG 1C7 и 1A1, как описано в Примере 1 выше, за исключением покрытия 50 мкл растворимого лизата мозга, содержащего 100 нг/мл общего белка Тау, разведенного в ФСБ (с ингибиторами протеазы и фосфатазы), в течение ночи при 4°C. Как продемонстрировано в приведенной ниже Таблице 4, клоны антител 1C7 и 1A1 были способны связывать растворимый Тау в образцах лизата, полученных из контрольной ткани и ткани мозга при болезни Альцгеймера, при обеих концентрациях антител, которые были протестированы (0,5 и 5 нМ). Антитело против RSV использовали в качестве отрицательного контроля.

Таблица 4. Связывание с растворимым Тау в контрольных образцах и образцах болезни Альцгеймера

	нМ	Контроль			БА		
Контроль	0,5	0,147	0,106	0,108	0,108	0,117	0,115
	5	0,151	0,107	0,110	0,108	0,107	0,117
1C7	0,5	2,724	2,565	2,614	2,602	2,450	2,568
	5	2,708	2,682	2,696	2,696	2,579	2,728
1A1	0,5	2,208	1,687	1,772	1,769	1,695	1,738
	5	2,734	2,576	2,567	2,513	2,535	2,697

Анализ на образование затравок Тау

Способность химерных антител IgG 1A1 и 1C7 ингибировать образование

затравок Тау лизатом человеческого мозга проводили, как описано ниже. Краткий обзор плана эксперимента продемонстрирован на Фиг. 12А.

Сенсорные клетки FRET (биосенсор Tau RD P301S FRET, каталог: CRL-3275™, полученные из ATCC®) высевали на покрытые поли-D-лизином (PDL - poly-D-lysine) 96-луночные планшеты (Corning® BioCoat™ Poly-D-Lysine). Mutiwell Plates, каталог: 356640, полученный от Thermo Fisher Scientific™) при плотности 30000 на лунку в 100 мкл на лунку DMEM (DMEM с высоким содержанием глюкозы (каталог: 11-965-092) с добавлением 10% HI-FBS (каталог: 10082-147), 1x раствор незаменимых аминокислот MEM (каталог: 11-140-050), 1 mM пируват натрия (каталог: 11-360-070) и 1x пенициллин-стрептомицин-глутамин (каталог: 10-378 -016) (все получены от Thermo Fisher Scientific™) и выдерживались при 37°C с концентрацией 5% CO₂. Через 4-5 часов после посева клеток беловые затравки, содержащие антитела hTau и антитела против Тау, были совместно трансфицированы с использованием Lipofectamine® 2000. Для каждой лунки - растворимая в ФСБ фракция ткани головного мозга пациента с болезнью Альцгеймера (БА) или здоровая контрольная ткань мозга соответствующего возраста (полученная из Banner Health® и приготовленная по тому же протоколу, как описано выше для ИФА), содержащая 1 мкг общего белка (приблизительно 0,2 нг белка Тау) и антитело против Тау или контрольного антитела против RSV (2 мкг) разводили в 25 мкл Opti-MEM™ (каталог: 31-985-088, полученный от Thermo Fisher Scientific™) и инкубировали при 37°C в течение 20 минут. 25 мкл Opti-MEM™, содержащего 0,5 мкл Lipofectamine® 2000 (каталог: 11-668-019, полученный от Thermo Fisher Scientific™), затем добавляли к смеси белок-антитело и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. DMEM сенсорных клеток FRET затем полностью заменяли смесью для трансфекции (50 мкл Opti-MEM™, содержащей беловые затравки (1 мкг общего белка), антитела (2 мкг) и Lipofectamine® 2000 (0,5 мкл) на лунку) и FRET сенсорные ячейки выдерживали при 37°C с концентрацией 5% CO₂ в течение 24 часов. Сенсорные клетки FRET, трансфицированные белковыми затравками с антителами или без антител, затем фиксировали в 1x ФСБ (каталог: P0191, Teknova), содержащем 4% PFA (каталог: 15714-S, Electron Microscopy Sciences) и 4% сахарозы (каталог: S5-3, получен от Thermo Fisher Scientific™) в течение 15 минут при комнатной температуре с последующим 4-кратным промыванием 1x ФСБ.

Для FRET квантификации, клетки датчиков фиксированных FRET (как правило, около 10 000 клеток на лунку) были обследованы с использованием системы скрининга Содержание оперы Phenix Высокое™ (полученный из PerkinElmer®) и изображения были количественно определены с помощью программного обеспечения Harmony®

(полученный из PerkinElmer®). Для получения изображений FRET использовали встроенный протокол получения FRP CFP/YFP (возбуждение при 425 нм, излучение донора при 435-480 нм и излучение акцептора при 500-550 нм) и 20-кратным объективом с погружением в воду ($NA = 1,0$) под неконфокальным режимом. Интенсивность FRET определялась как отношение флуоресценции акцептора к флуоресценции донора ($FRET = \text{акцептор/донор}$) на пиксель. Затем рассчитывали среднюю интенсивность FRET для каждой клетки, и гистограмму, показывающую распределение средней интенсивности FRET (на клетку), генерировали для каждого условия (например, клетки, трансфицированные лизатом ткани мозга пациента БА без антитела). Пороговое значение для определения FRET-положительных клеток было установлено вокруг самых высоких средних значений FRET сенсорных клеток FRET, которые были трансфицированы здоровым контрольным лизатом ткани мозга без антител (типичная средняя интенсивность FRET была выше 2,5 или 2,6). FRET-сигналы FRET-позитивных клеток были интегрированы (iFRET: интегрированный FRET) и нормализованы по интегральной интенсивности FRET всех клеток для каждой лунки.

Как продемонстрировано на Фиг. 12B, предварительная инкубация клонов 1A1 и 1C7 антител против Тау с лизатом мозга ингибировала образование затравок и агрегацию Тау.

Фармакокинетические исследования

дикого типа 6-8 недельных самцов мышей C57BL6 ($n = 3/\text{группа}$) внутривенно вводили дозу 10 мг/кг антитела (1A1 или 1C7). Пробы крови у живых животных были взяты через 30 минут, 1 день, 4 дня и 7 дней после введения через поднижнечелюстные надрезы. Кровь собирали в плазменные пробирки с ЭДТА и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 минут. Затем плазму выделяли для последующего фармакокинетического анализа.

Концентрации антител определяли количественно с использованием общего анализа человеческого IgG (MSD набор человеческого IgG № K150JLD-4) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, планшеты блокировали в течение 30 минут с помощью MSD Blocker A, и разбавленные образцы плазмы (1: 2500) добавляли в двух экземплярах к блокированным планшетам, используя жидкостный манипулятор Hamilton Nimbus. Дозирующие растворы также анализировали на той же чашке, чтобы подтвердить правильную дозировку. Стандартная кривая, 0,78-200 нг/мл IgG, была подобрана с использованием четырехпараметрической логистической регрессии. Как продемонстрировано на Фиг. 13 и в Таблице 5 ниже, 1A1 и 1C7 проявляли *in vivo* фармакокинетические свойства в ожидаемом диапазоне для IgG и не демонстрировали

никакого отклонения от мишени.

Таблица 5

Антитело	Доза (mg/kg)	Мышь	CL (мл/день/кг)	t _{1/2} (дни)
анти-RSV	10	ДТ	7,62	8,06
анти-Tau ^{1A1}	10	ДТ	3,13	16,7
анти-Tau ^{1C7}	10	ДТ	4,59	9,33

Кроме того, плазменные фармакокинетические свойства дополнительных анти-Tau-клонов также измеряли в соответствии с тем же протоколом эксперимента, который описан выше, за исключением того, что пробы крови в течение жизни брали через 1 час, 1 день, 4 дня и 7 дней (Таблица 6 и Фиг. 26А и 26В).

Таблица 6

Антитело	Изотип	Доза (мг/кг)	Временная точка (ч)	кол-во/грп	Возраст	Пол
anti-RSVклон с легкой цепью	hIgG1 LALAPG	10	1ч, 1д, 4д, 7д	3	14 н	Ж
Клон с легкой цепью SEQ ID NO:604 и тяжелой цепью SEQ ID NO:602	hIgG1	10	1ч, 1д, 4д, 7д	3	14 н	Ж
Клон с легкой цепью SEQ ID NO:616 и тяжелой цепью SEQ ID NO:602	hIgG1	10	1ч, 1д, 4д, 7д	3	14 н	Ж
Клон с легкой цепью SEQ ID NO:463 и тяжелой цепью SEQ ID NO:602	hIgG1	10	1ч, 1д, 4д, 7д	3	14 н	Ж
Клон с легкой цепью SEQ ID NO:463 и тяжелой цепью SEQ ID NO:603	hIgG1	10	1ч, 1д, 4д, 7д	3	14 н	Ж
ch17G2.A1	hIgG1	10	1ч, 1д, 4д, 7д	3	14 н	Ж

Пример 3. Уточненное эпитопное картирование химерного антитела IgG 1C7

В этом примере описывается уточненное картирование эпитопа антитела 1C7, которое выявляет остатки L114 и E115 в качестве ключевых остатков в эпитопе.

Уточненное картирование эпитопов

Полноразмерный Тау дикого типа и варианты с одиночными аланиновыми мутациями были генетически слиты с С-концевым усеченным белком оболочки фага РЗ и отображены на частицах фага. Для проведения фагового ИФА 60 мкл 1 мкг/мл антител против Тау в ФСБ наносили на 96-луночный планшет maxisorp при 4°C в течение ночи. На следующий день планшет промывали PBST и блокировали буфером ИФА (ФСБ с 0,5% BSA) при комнатной температуре в течение 1 часа. Свежеприготовленные частицы фага разбавляли в буфере для ИФА и инкубировали на планшете в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет промывали и затем добавляли конъюгированный с HRP

моноклональный конъюгат против M13 (GE 27942101) в течение еще одного часа при комнатной температуре. После интенсивной промывки планшет был проявлен с 60 мкл/лунку однокомпонентного субстрата TMB, и проявление было остановлено с помощью 60 мкл/лунку стоп-раствора 650 нм, когда цвет достаточно проявился (обычно 1-5 минут). Процент связывания с каждой усеченной формой Тау рассчитывали как отношение сигнала связывания к сигналу от полноразмерного Тау.

Результаты картирования уточненного эпитопа продемонстрированы на Фиг. 14А и 14В. Мутации аланина в L114 и E115 полноразмерного Тау дикого типа (SEQ ID NO: 1) отменяли связывание антитела 1С7 с соответствующим мутированным Тау (прямоугольные графики на Фиг. 14А). Мутации L114А и E115А не влияли на экспрессию белка, на что указывает связывание с тус тэгом.

Пример 4. Исследования дозирования химерных IgG-клонов 1С7 и 1А1 у мышей *in vivo*

Этот Пример описывает исследования дозирования антител на мышах.

Иммунизация мышей

Мышей со сверхэкспрессией Тау человека из линии PS19 использовали для оценки целевого захвата клонов химерных IgG 1С7 и 1А1. Эта трансгенная модель содержит изоформу T34 белка Тау, ассоциированного с микротрубочками, с одним N-концевым вкладышем и четырьмя связывающими микротрубочками повторами (1N4R), кодирующими мутацию P301S человека, и все они управляются промотором прионного белка мыши. Гемизиготные мыши женского или мужского пола (в возрасте 2-4 месяцев) были получены из Jackson Laboratory. Им вводили внутривенно (в дозе 35 мг/кг) или внутривентриально (в дозе 50 мг/кг) контрольный IgG, химерный клон IgG 1С7 или химерный клон IgG 1А1. Кровь у живых животных собиралась через подчелюстную вену. Через 2 или 7 дней после инъекции мышам глубоко анестезировали авертином, и кровь собирали с помощью внутрисердечной пункции и обрабатывали для отделения плазмы центрифугированием при 13000 об/мин в течение 10 минут. Кроме того, спинномозговую жидкость (СМЖ) собирали через мозжечково-мозговую цистерну и осматривали на предмет возможного загрязнения крови. После транскардиальной перфузии ледяным ФСБ ткань головного мозга удаляли и быстро замораживали.

Подготовка мозговых (например, гиппокампальных) фракций

Растворимый белковый экстракт из ткани головного мозга был получен в соответствии с ранее опубликованным методом с небольшой модификацией. Вкратце, ткань головного мозга (или субсектированный гиппокамп) взвешивали и гомогенизировали в 9 объемах буфера с высокой концентрацией соли (буфер Reassembly

(RAB), дополненный ингибиторами протеазы и фосфатазы), используя Qiagen TissueLyser. Гомогенизированные лизаты центрифугировали при 100000 g в течение 30 минут, и супернатант сохраняли в виде «растворимой фракции». Гранулы дополнительно гомогенизировали в буфере RIPA для анализа растворимых в детергенте фракций. Содержание общего белка измеряли с использованием анализа BCA (Pierce).

ИФА измерения антител, связанных с Тау

Общий Тау

Общий Тау человека из головного мозга, плазмы и СМЖ мышцы PS19 измеряли с использованием коммерческого набора MSD для Тау человека согласно протоколу производителя или разработанного собственного ИФА с использованием мышинового моноклонального антитела HT7 для захвата Тау и биотинилированного антитела BT2 в качестве антитела для обнаружения. Вкратце, 2 мкг/мл разбавленного ФСБ HT7 наносили на 384-луночные планшеты для ИФА в течение ночи при 4°C. На следующий день планшеты промывали TBS-T и в планшеты добавляли 2 мкг/мл лизата мозга, разведенную плазму или разбавленный СМЖ и планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C. На следующий день планшеты промывали и добавляли детектирующее антитело биотинилированное-BT2 при 0,5 мкг/мл в течение 15 минут. Стрептавидин HRP использовали для обнаружения в соотношении 1:10000-1:20000.

Связанный Тау

Тау, связанный с терапевтическими химерными клонами IgG 1C7 и 1A1, измеряли с использованием модифицированной версии протокола, описанного выше. Вкратце, на планшеты наносили покрытие и добавляли образцы, как описано выше. После инкубации образцов планшеты промывали и добавляли анти-человеческий HRP в соотношении 1:5000 для обнаружения связанного с антителом Тау. Положительный сигнал был бы возможен при наличии человеческого IgG, связанного с Тау, в лизате мозга, плазме или СМЖ.

Свободный Тау

Свободный Тау измеряли с использованием модифицированной версии общего анализа Тау, описанного выше. Вкратце, на планшеты наносили покрытие и добавляли образцы, как описано выше. Для измерения свободного Тау был создан биотинилированный вариант терапевтического антитела, который был использован в качестве детектирующего антитела. Поскольку сайт связывания биотинилированного антитела такой же, как и у терапевтического антитела, только свободный Тау будет давать положительный сигнал, поскольку сайт связывания Тау, связанный с терапевтическим антителом, уже будет перекрыт. Стрептавидин HRP использовали в качестве вторичного антитела. Стандартные

кривые для каждой пары антител были получены для интерполяции значений Тау. Все значения приведены в нМ, и Тау мозга нормализуется по общему мозговому белку.

На Фиг. 15А-15D представлены результаты 7-дневного исследования целевого взаимодействия клонов химерных IgG 1С7 и 1А1 у трансгенных мышей PS19 Тау. На Фиг. 15А излагаются исследования плазмы. После инъекции образцы плазмы собирали в начале исследования, через 2 дня (2 дня), 4 дня (4 дня) и 7 дней (7 дней) после введения дозы. Фиг. 15В иллюстрирует, что химерные IgG-клоны 1С7 и 1А1 оба имели ожидаемую ФК в плазме по сравнению с отрицательным контролем или эталонными анти-Тау-клонами (Ab306 или Ab017). Фиг. 15С иллюстрирует, что общие уровни Тау в плазме увеличивались через 2 дня и оставались высокими в течение, по меньшей мере, 7 дней после введения дозы. Фиг. 15D иллюстрирует, что уровни Тау в плазме также увеличиваются после введения дозы, и этот эффект хорошо сохраняется в клоне 1С7.

На Фиг. 16А-16G изображены результаты 2-дневного исследования целевого взаимодействия клона химерного IgG 1С7 у трансгенных мышей PS19 Тау. Фиг. 16А описывает исследования плазмы и мозга. Образцы плазмы собирали в начале исследования, а конечный СМЖ собирали через 2 дня (2д) после введения дозы. На Фиг. 16В-16D продемонстрировано, что химерный IgG-клон 1С7 имел ожидаемую ФК в плазме и мозге по сравнению с отрицательным контролем или эталонным антителом против Тау Ab017. Фиг. 16Е и 16F иллюстрируют, что как клон 1С7 химерного IgG, так и эталонное антитело против Тау Ab017 значительно увеличивали уровни Тау в плазме (Фиг. 16Е) и связанные (Фиг. 16F) уровни через 2 дня после введения дозы. Фиг. 16G иллюстрирует, что химерный клон 1С7 IgG также связывается с Тау в ЦНС, на что указывает наблюдаемое увеличение связанного Тау в СМЖ через 2 дня после введения дозы.

Иммунопреципитация спинномозговой жидкости (СМЖ) больного БА

СМЖ пациента была приобретена у PrecisionMed. Гранулы белка А (SureBeads; Bio-Rad) блокировали в 2% BSA в течение 1 часа при 24°C и затем трижды промывали в TBST. Оба Tween® 20 (0,02%) и полные ингибиторы протеаз свободные от ЭДТА (Roche) были добавлены к СМЖ до инкубации с антителами. СМЖ (50 мкл) инкубировали в течение 1 часа при 4°C с 2 мкг антитела. Затем смесь СМЖ/антитело добавляли к 100 мкл заблокированных/отмытых гранул и инкубировали в течение 18 часов при 4°C. Несвязанную фракцию собирали и гранулы трижды промывали 1 мл промывочного буфера (50 мМ Tris pH 7, 100 мМ NaCl, 0,5% TritonX-100) с последующей промывкой 1 мл ФСБ. Связанную фракцию затем элюировали инкубацией с 45 мкл элюирующего буфера (Pierce) в течение 10 минут и нейтрализовали добавлением 5 мкл трис-буфера (pH 8,8).

Как продемонстрировано на Фиг. 17, несвязанный (▲) и связанный (●) Тау был

измерен методом ИФА, и каждая точка представляет уникального пациента ($n=3$), а линия указывает среднее из этих значений. Пунктирная линия представляет нижний предел количественного определения (LLOQ - lower limit of quantification) анализа ИФА. Хотя химерный клон IgG 1C7 и эталонное антитело против Tau Ab017 были способны вывести Tau из СМЖ пациента с болезнью Альцгеймера (БА), анти-Tau 1A1 было не способно, что указывает на то, что эпитоп для антитела 1A1 либо отсутствует, либо недоступен в СМЖ Tau.

Пример 5 Получение гуманизированного мышинового антитела и аффинно-зрелого антитела и скрининг мышинового антитела против Tau 1C7

Этот Пример иллюстрирует конструирование, генерацию и характеризацию гуманизированных и аффинно-зрелых антител мышинового антитела против Tau 1C7.

Материалы и способы

Числа остатков приведены в соответствии с Кабат (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)).

Прямые гипервариабельные области трансплантируются на акцепторную структуру человеческого консенсуса

Варианты, сконструированные во время гуманизации мышинового антитела против Tau 1C7 ($\mu 1C7$), были оценены в форме IgG. Области VL и VH из $\mu 1C7$ были выровнены с консенсусными последовательностями VL человека каппа IV (VL_{KIV}) и подгруппы VH человека III (VH_{III}). Гипервариабельные области (HVR) из $\mu 1C7$ были встроены в акцепторные каркасы VL_{KIV} и VH_{III} для генерации вариантов с пересаженными CDR. Из области V1 $\mu 1C7$ положения 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) были пересажены в VL_{KIV} . Из области V1 $\mu 1C7$ положения 26-35 (H1), 50-65 (H2) и 93-102 (H3) были пересажены на VH_{III} (Фиг. 3). Определения HVR определяются их гипервариабельностью последовательности (Wu и Кабат, J. Exp. Med. 132: 211-250, 1970), их структурным расположением (Чотиа and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917, 1987) и их участие в контактах антиген-антитело (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745, 1996). Чтобы оценить каркасные положения Вернье, которые могут быть важными, выбранные положения Вернье были мутированы обратно в мышиную последовательность. Положения Вернье включают S49 и S75 в VH. Четыре различных варианта последовательностей VH были синтезированы (джиблоки (gblocks) от Integrated DNA Technologies (IDT)) и клонированы в векторы экспрессии млекопитающих. Четыре различных варианта гуманизированного трансплантата (v1, v2, v3 и v4) были созданы и оценены с помощью анализа поверхностного плазмонного резонанса (ППР).

Созревание аффинности

Фагемида, используемая для этой работы, представляет собой одновалентный вектор дисплея Fab-g3, состоящий из 2 открытых рамок считывания под контролем одного промотора Lac. Первая открытая рамка считывания состоит из сигнальной последовательности OmpA, слитой с доменами VL и CL легкой цепи акцептора, а вторая открытая рамка считывания состоит из сигнальной последовательности PeiB, слитой с доменами VH и CH1 тяжелой цепи акцептора, за которой следует С-концевой усеченный фаговый белок оболочки P3. Вариант с пересажеными CDR (hu1C7.v2) генерировали как Fab, отображаемый на фаге.

Для улучшения аффинности было создано в общей сложности тринадцать фаговых библиотек, содержащих изменения в гипервариабельных областях (см. Таблицу 7). Разнообразие последовательностей вводили в выбранных областях рандомизации с использованием мутагенеза Кункеля. Для рандомизированных библиотек NNK положения в гипервариабельной области каждое полностью рандомизировали по одному на все возможные 20 аминокислот, используя олигонуклеотиды, кодирующие NNK. Олигонуклеотиды для положений, расположенных в одной и той же гипервариабельной области, объединяли и генерировали одну библиотеку для каждой петли CDR. Для мягких рандомизированных библиотек положения в гипервариабельной области поддерживались с частотой мутации 50% с использованием олигонуклеотидов со смесью, содержащей 70% основания, обнаруженного в последовательности дикого типа, и 10% каждого из трех других оснований в каждом положении. Это позволяет одновременно рандомизировать несколько остатков в целевой области.

Таблица 7

Библиотеки	Области рандомизации
1	L1.NNK
2	L2.NNK
3	L3.NNK
4	H1.NNK
5	H2.NNK
6	H3.NNK
7	L1.soft
8	L2.soft
9	L3.soft
10	H1.soft
11	H2.soft
12	H3.soft
13	L3.soft_H3.soft

Генерация фаговых библиотек

Олигонуклеотиды, предназначенные для внесения разнообразия в каждую гипервариабельную область, фосфорилировали отдельно в реакциях по 20 мкл, содержащих 660 нг олигонуклеотида, 50 mM Трис, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM АТФ, 20 mM DTT и 5 U полинуклеотидкиназы 1 час при 37 °С. Из реакций фосфорилированных олигонуклеотидов 2 мкл добавляли к 500 нг матрицы Кункеля в 50 mM Трис, pH 7,5, 10 mM MgCl₂ в конечном объеме 25 мкл. Смесь отжигали при 90°C в течение 1 минуты, 50°C в течение 3 минут и затем охлаждали на льду. Затем отожженный шаблон заполняли добавлением 0,5 мкл 10 mM АТФ, 0,5 мкл 10 mM dNTP (по 10 mM каждого из dATP, dCTP, dGTP и dTTP), 1 мкл 100 mM DTT, 1 мкл 10X ТМ буфера (0,5 M Трис pH 7,5, 0,1 M MgCl₂), 80 U T4 лигаза и 4 U T7 полимеразы в общем объеме 30 мкл в течение 2 часов при комнатной температуре. Эти заполненные и лигированные продукты затем трансформировали в клетки XL1-blue. Библиотеки восстанавливали в 10 мл среды SOC в течение 1 часа при 37°C. Добавляли карбенациллин (50 мкг/мл) и фаг-помощник M13/KO7 (MOI 10). Культуры инкубировали в течение еще 30 минут при 37°C, переносили в 500 мл 2YT, содержащего 50 мкг/мл карбенациллина и 50 мкг/мл канамицина, и выращивали в течение ночи при 30°C.

Селекции фагов

Рекомбинантный Тау (r-Taи) биотинилировали через свободные амины с использованием Sulfo-NHS-LC-Biotin (Thermo Scientific). Для реакций биотинилирования в ФСБ использовали 3 раза молярный избыток биотинового реагента. Реакции сопровождались обширным диализом в ФСБ.

Фагов собирали из супернатанта клеточной культуры и суспендировали в ФСБ, содержащем 1% BSA. Библиотеки фагов инкубировали с биотинилированным Тау при комнатной температуре, а затем связывали фаг, связанный с биотин-r-Taи, в течение 5 минут на Dynabeads M-280 со стрептавидином. Гранулы тщательно промывали ФСБ, содержащим 0,05% Твин 20 (PBST), и связанный фаг элюировали, инкубируя лунки с 100 mM глицином (pH 2,7) в течение 15 минут. Элюированный фаг нейтрализовали 1,5 M Трис, pH 8,8, амплифицировали с использованием клеток TG1 и фага-помощника M13/KO7 и выращивали в течение ночи при 37°C в 2Y, 50 мкг/мл карбенациллина и 50 мкг/мл канамицина. Титры фагов, элюированных из гранул, иммобилизованных антигеном, сравнивали с титрами фагов, извлеченных из гранул без антигена, для оценки обогащения. Строгость отбора увеличивали как путем уменьшения концентрации биотин-r-Taи (с 10 нМ до 0,1 нМ) во время связывания, так и путем увеличения времени конкуренции (от 0 до 2 часов при комнатной температуре) с 1 мкМ немеченого r-Taи в растворе.

ППР оценка вариантов

гуманизированные варианты мышиноного антител против Тау 1С7 (варианты hu1С7) были экспрессированы как IgG путем временной трансфекции 293. IgG очищали с помощью аффинной хроматографии с белком А. Аффинность каждого варианта IgG hu1С7 к r-Тау определяли методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Biacore™ T200. Чипы Biacore™ Series S CM5 были иммобилизованы моноклональным мышинным антителом против человеческого IgG (Fc) (набор для захвата человеческих антител от GE Healthcare). Последовательные 3-кратные разведения каждого варианта hu1С7 вводили со скоростью потока 30 мкл/мин. Каждый образец анализировали с 3-минутной ассоциацией и 10-минутной диссоциацией. После каждой инъекции чип регенерировали с использованием 3 М MgCl₂. Ответ на связывание корректировали путем вычитания ЕО из проточной клетки, захватывающей нерелевантный IgG с аналогичной плотностью. Для анализа кинетики использовали модель Лингера 1: 1 для одновременной подгонки k on и k off.

Результаты и обсуждение*Гуманизация 1С7*

Акцепторный каркас человека, используемый для гуманизации мышиноного антител против Тау 1С7, основан на консенсусной последовательности VL каппа IV человека (VL_{KIV}) и консенсусной последовательности VHIII человека (VH_{III}). Области VL и VH мышиноного антител против Тау 1С7 были выровнены с доменами VL_{KIV} и VH_{III} человека; гипервариабельные области были идентифицированы и пересажены в человеческую акцепторную структуру для генерации вариантов hu1С7 (Фиг. 3). Химерное мышиноное антитело против Тау 1С7 связывается с r-Тау с одновалентной аффинностью 0,8 нМ. Гуманизированные варианты 1С7 показали около в два раза более слабое связывание с r-Тау с аффинностями около 1,6 нМ (Таблица 8).

Таблица 8. Краткое изложение кинетики связывания гуманизированных клонов 1С7

	k_a (1/мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
1С7.IgG	8,6E+05	7,3E-04	0,8
hu1С7.v1	7,2E+05	1,3E-03	1,8
hu1С7.v2 (S49A)	7,6E+05	1,1E-03	1,5
hu1С7.v3 (S75A)	7,3E+05	1,2E-03	1,7
hu1С7.v4 (S49A, S75A)	6,6E+05	1,1E-03	1,8

L3 (SEQ ID NO:28)	Q	Q	Y	N	S	Y	P	L	T							
L3_1 (SEQ ID NO:159)	Q	K	Y	N	S	Y	P	L	T							
L3_2 (SEQ ID NO:160)	Q	K	Y	D	S	Y	P	L	T							
L3_3 (SEQ ID NO:161)	Q	H	Y	R	T	Y	P	L	T							
L3_4 (SEQ ID NO:162)	Q	H	Y	R	S	Y	P	M	T							

Таблица 10А. Краткое изложение кинетики связывания аффинно-зрелых клонов на основе hu1C7.v2

	k_a (1/мс)	k_d (1/с)	K_D (пМ)
hu1C7,v2	7,6E+05	1,1E-03	1500
Клон с Н1_1	2,07E+06	2,52E-04	122
Клон с Н1_2	1,56E+06	1,44E-04	92
Клон с Н1_4	1,32E+06	2,30E-04	174
Клон с Н1_5	1,34E+06	2,44E-04	183
Клон с Н3_1	1,97E+06	4,78E-04	242
Клон с L1_1	1,54E+06	2,97E-04	192
Клон с L1_3	2,15E+06	2,86E-04	133
Клон с L1_3 и Н1_4	2,28E+06	8,72E-05	38
Клон с L1_3 и Н1_1	1,64E+06	1,13E-04	69
Клон с L1_3 и Н3_1	2,36E+06	1,45E-04	62

Еще один этап созревания аффинности проводили путем мутации определенных аминокислот в выбранных последовательностях CDR-H1, CDR-L1 и CDR-L3 из таблицы 9А, а также последовательности CDR-H2 (SEQ ID NO: 23) hu1C7.v2. Изменения последовательности были идентифицированы в каждом CDR (Таблица 9В). Аффинность связывания оценивали с использованием Biacore™ (Таблица 10В).

Таблица 9В. Выравнивания последовательностей CDR-H1, CDR-H2, CDR-L1 и CDR-L3 из вариантов с зрелой аффинностью

H1_1 (SEQ ID NO:150)	G	F	K	F	S	R	V	G	V	S								
H1_1-1 (SEQ ID NO:420)	G	F	T	F	S	R	V	G	V	S								
H1_1-2 (SEQ ID NO:421)	G	F	K	F	S	S	V	G	V	S								
H1_1-3 (SEQ ID NO:422)	G	F	K	F	S	Q	V	G	V	S								
H1_1-4 (SEQ ID NO:423)	G	F	K	F	S	M	V	G	V	S								
H1_1-5 (SEQ ID NO:424)	G	F	K	F	S	R	Y	G	V	S								
H1_1-6 (SEQ ID NO:425)	G	F	K	F	S	R	V	G	M	S								
H1_2 (SEQ ID NO:151)	G	F	T	F	S	R	V	G	T	S								
H1_2-1 (SEQ ID NO:426)	G	F	T	F	S	S	V	G	T	S								
H1_2-2 (SEQ ID NO:427)	G	F	T	F	S	M	V	G	T	S								
H1_2-3 (SEQ ID NO:428)	G	F	T	F	S	Q	V	G	T	S								
H1_2-4 (SEQ ID NO:429)	G	F	T	F	S	L	V	G	T	S								
H1_2-5 (SEQ ID NO:430)	G	F	T	F	S	K	V	G	T	S								
H1_2-6 (SEQ ID NO:431)	G	F	T	F	S	R	Y	G	T	S								
H1_2-7 (SEQ ID NO:432)	G	F	T	F	S	R	V	G	M	S								
H1_4 (SEQ ID NO:153)	G	F	R	F	S	G	P	G	M	S								
H1_4-1 (SEQ ID NO:433)	G	F	T	F	S	G	P	G	M	S								
H1_4-2 (SEQ ID NO:434)	G	F	Q	F	S	G	P	G	M	S								
H1_4-3 (SEQ ID NO:435)	G	F	M	F	S	G	P	G	M	S								
H1_4-4 (SEQ ID NO:436)	G	F	R	F	S	S	P	G	M	S								
H1_4-5 (SEQ ID NO:437)	G	F	R	F	S	G	Y	G	M	S								
H1_HCv2 (SEQ ID NO:586)	G	F	T	F	S	Q	V	G	M	S								
H1_HCv5 (SEQ ID NO:587)	G	F	K	F	S	G	P	G	M	S								
H2 (SEQ ID NO:23)	S	I	S	G	D	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K	
H2_1 (SEQ ID NO:438)	S	I	S	G	E	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K	

Таблица 10В Обобщение кинетики связывания клонов на основе hu1C7.v2 после дополнительного созревания аффинности

	k_a (1/мс)	k_d (1/с)	K_D (пМ)
Hu1C7.v2	5,85E+05	8,51E-04	1454
Клон с H1_2	2,76E+05	1,32E-04	478
Клон с H1_2-1	1,41E+05	1,83E-04	1298
Клон с H1_2-2	1,28E+05	9,71E-05	759
Клон с H1_2-3	1,97E+05	9,39E-05	477
Клон с H1_2-4	1,07E+05	1,51E-04	1411
Клон с H1_2-5	2,49E+05	1,44E-04	578
Клон с H1_2-6	7,55E+05	2,62E-04	347
Клон с H1_4	5,64E+05	1,88E-04	333
Клон с H1_4-1	1,72E+05	1,44E-04	837
Клон с H1_4-2	3,08E+05	1,28E-04	416
Клон с H1_4-3	4,04E+05	2,03E-04	502
Клон с H1_4-4	3,31E+05	1,26E-03	3807
Клон с H1_4-5	2,76E+05	1,63E-04	591
Клон с H2_1	4,46E+05	3,69E-03	8277
Клон с H2_2	4,15E+05	3,78E-03	9109
Клон с H2_3	4,22E+05	4,08E-03	9681
Клон с H2_4	4,84E+05	3,09E-03	6397
Клон с H2_5	4,65E+05	1,76E-03	3788
Клон с H2_6	4,62E+05	1,75E-03	3795
Клон с L1_4	1,15E+06	6,62E-04	577
Клон с L1_5	6,36E+05	8,85E-04	1391
Клон с L1_6	1,17E+06	7,80E-04	665
Клон с L1_7	1,10E+06	7,19E-04	651
Клон с L1_3	1,22E+06	1,33E-04	109
Клон с L1_3-1	1,01E+06	2,13E-04	211
Клон с L1_3-2	1,10E+06	1,43E-04	130
Клон с L1_3-3	2,72E+06	2,14E-04	78

	k_a (1/мс)	k_d (1/с)	K_D (пМ)
Клон с L1_3-4	1,50E+06	3,10E-04	206
Клон с L1_3-5	1,05E+06	4,42E-04	419
Клон с L1_3-6	1,09E+06	3,79E-04	349
Клон с L1_3-7	1,12E+06	3,08E-04	275
Клон с L1_3-8	7,67E+05	3,91E-04	510
Клон с L1_3-9	1,13E+06	1,54E-04	136
Клон с L1_3-10	9,37E+05	1,47E-04	157
Клон с L1_3-11	9,65E+05	2,23E-04	231
Клон с L3_5	8,48E+05	7,87E-04	928
Клон с L3_6	8,26E+05	5,70E-04	690
Клон с L3_7	6,85E+05	8,17E-04	1192
Клон с L1_3, L3, и H1_HCv2	9,82E+05	1,16E-04	119
Клон с L1_3, L3-6, и H1_HCv2	1,07E+05	1,80E-04	168
Клон с L1_3-3, L3-6, и H1_HCv2	1,02E+05	1,80E-04	177
Клон с L1_3-3, L3-6, и H1_HCv5	1,07E+05	1,64E-04	153

Пример 6. Обнаружение и скрининг антител гибридомы против Тау

Этот Пример иллюстрирует конструирование, получение и характеризацию антител гибридомы против-Тау, которые специфически связываются с множественными сплайс-изоформами Тау и которые специфически связываются как с фосфорилированным Тау человека, так и с нефосфорилированным Тау человека. Антитела также проявляют межвидовую реактивность между Тау человека и Тау яванского макака.

Схема программы обнаружения и скрининга гибридомных антител против Тау продемонстрирована на Фиг. 18. Как подробно описано ниже, мышей иммунизировали рекомбинантным фосфорилированным Тау (р-Тау), собирали спленоциты и лимфоциты, и В-клетки обрабатывали и использовали для создания библиотеки гибридом. Впоследствии антитела против Тау, которые связывались с r-Тау, были отобраны на первичном скрининге. Позитивные совпадения с первичного скрининга были перенесены на вторичный скрининг, причем они были подвергнуты скринингу с помощью ИФА на связывание с r-Тау, р-Тау и Тау яванца. Дальнейшая характеристика хитов на пяти различных изоформ Тау (Tau352 (0N3R), Tau383 (0N4R), Tau381 (1N3R), Tau410 (2N3R) и Tau441 (2N4R)), N - концевой усеченной Тау (Tau (50-441)), а укороченный по С-концу

Тау (Тау (1-421)) выполнялся по тому же методу. Клоны антител были протестированы на аффинность связывания и характеристики связывания, и было выполнено картирование эпитопа антител с высокой аффинностью.

Получение антигена

Рекомбинантный Тау

Полноразмерный (длиной 441 аминокислоты) рекомбинантный Тау (r-Taи) продуцировали в клетках *E. coli* BL21 (DE3). r-Taи первоначально был получен с тэгом His6-Smt3, который использовали для аффинной очистки, а затем расщепляли и удаляли.

In vitro фосфорилирование r-Taи

Рекомбинантный Тау (r-Taи) фосфорилировали *in vitro* путем инкубации с 1: 1 количествами PKA и GSK3 β в 50 mM MES, pH 6,8, 100 mM NaCl, 0,5 mM EGTA, 5 mM MgCl₂ и 1 mM ATP в течение 24 часов. часов при комнатной температуре. Затем фосфорилированный r-Taи, p-Taи, очищали для удаления киназ и эндотоксинов.

Иммунизация мышей

Тау-нокаутных мышей иммунизировали рекомбинантным гиперфосфорилированным Тау (r-Taи). Иммунизации проводили через коленный сустав или ступню еженедельно с 5-10 мкг антигена в адьюванте Рибиди или Фрейнды до тех пор, пока сывороточное антитело против r-Taи или p-Taи не прореагировало в ИФА до разведения более 10⁵, обычно около шести-восьми недель. Мышам давали заключительный буст без адьюванта посредством внутрибрюшинной инъекции и умерщвляли через 3 дня после бустера. Селезенки, подколенные и паховые лимфатические узлы собирали, превращали в суспензии отдельных клеток путем пропускания через клеточные сита, а затем использовали спленоциты и лимфоциты для генерации гибридомы.

Генерация библиотеки гибридом

В-клеток, собранные из лимфатических узлов, были обработаны и подсчитаны. Они были смешаны с клетками P3X63Ag8 1: 1 и слиты с использованием аппарата ВТХ Hybridmune Electrofusion. Слитые гибридомы высевали в 50-96-луночные планшеты с 100 мкл/лунку селекционной среды НАТ (гипоксантин-аминоптерин-тимидин). Планшеты подпитывали ГТ (гипоксантином тимидином) через неделю. Через две недели 50 мкл/лунку супернатанта собирали и проверяли на антиген-специфическое связывание.

Скрининг антител на связывание с r-Taи, p-Taи и Тау яванца

Первичный скрининг проводили, покрывая 96-луночные планшеты для ИФА Nunc в течение ночи при 4°C 1 мкг/мл r-Taи в ФСБ. Планшеты трижды промывали PBST с

использованием моечной машины Biotek. 50 мкл/лунку супернатантов гибридомы добавляли в чашки с инкубацией при комнатной температуре в течение 1 часа. Планшеты трижды промывали PBST. Вторичное детектирующее антитело козы X m HRP (Southern Biotech) в разведении 1: 2000, 50 мкл/лунку добавляли в планшет и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. В конце часа планшеты трижды промывали PBST. Планшеты были проявлены с 50 мкл/лунку субстрата TMB (Thermo Fisher) и погашены 50 мкл/лунку 1N серной кислоты. Сигнал количественно определяли на планшет-ридере BioTek® на A450. Лунки с OD, в три раза превышающими фон для г-Тau, считались положительными и переносились на вторичный скрининг.

Положительные результаты первичного скрининга были перенесены во вторичный скрининг, причем они были подвергнуты скринингу с помощью ИФА с использованием вышеуказанного протокола на г-Тau, р-Тau и Тау яванца для связывания и перекрестной реактивности. Дальнейшая характеристика пяти различных изоформ Тау была проведена тем же методом.

Фиг. 19А-19С изображены результаты ИФА, в которых клоны 17G2.A1, 19F7. С9 и 24D2.B2 все связывались с рекомбинантным Тау441 (г-Тau), гиперфосфорилированным Тау441 (р-Тau), яванца Тау441 (Тау яванца), сплайс-изоформами Тау человека (Тау352 (0N3R), Тау383 (0N4R), Тау381 (1N3R), Тау410 (2N3R) и Тау441 (2N4R)), N - концевым укороченным Тау (Тау (50-441)) и укороченным на С-конце Тау (Тау (1-421)). Клоны 17G2.A1, 19F7. С9 и 24D2.B2 также все связывались в средней области Тау (Тау (50-421); остатки 50-421 SEQ ID NO: 1).

Оценка Вiascore выбранных антител против Тау

Аффинность каждого гибридомного антитела к г-Тau определяли с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Вiascore™ T200. Чипы Вiascore™ Series S CM5 были иммобилизованы поликлональным кроличьим антимышиным IgG (Fc) антителом (набор для захвата мышиных антител от GE Healthcare). 1 мкг/мл антитела улавливали в течение 1 минуты на каждой проточной ячейке и вводили серийные 3-кратные разведения г-Тau при скорости потока 30 мкл/мин. Каждый образец анализировали с 3 - минутной ассоциацией и 10-минутной диссоциацией. После каждой инъекции чип регенерировали, используя 10 mM глицин-HCl (pH 1,7). Ответ на связывание корректировали путем вычитания ЕО из проточной клетки, захватывающей нерелевантный IgG с аналогичной плотностью. Для анализа кинетики использовали модель Лингера 1: 1 для одновременной подгонки k_{on} и k_{off} .

Как продемонстрировано на Фиг. 20А-20С, клоны 17G2.A1, 19F7. С9 и 24D2. Все

B2 демонстрировали быстрые скорости включения и медленные скорости отключения, что согласуется с сильной аффинностью связывания с τ -Тау. Таблица 11 ниже дополнительно демонстрирует кинетику связывания для клонов 17G2.A1, 19F7. C9 и 24D2.B2, включая их аффинность связывания с однозначным числом нМ, измеренную с помощью *Viacore*TM, что согласуется с сильным сродством к τ -Тау.

Таблица 11. Кинетика связывания клонов 17G2.A1, 19F7. C9 и 24D2.B2

<i>Лиганд</i>	k_a (1/мс)	k_d (1/с)	K_D (М)
17G2.A1	1,55E+05	3,83E-04	2,48E-09
19F7.C9	8,25E+05	2,40E-03	2,91E-09
24D2.B2	6,15E+04	1,44E-04	2,34E-09

Эпитопное картирование с использованием фагового дисплея

Полноразмерный Тау и усеченный Тау были генетически слиты с С-концевым усеченным белком оболочки фага Р3 и экспонированы на частицах фага. Для проведения фагового ИФА 60 мкл 1 мкг/мл антител против Тау в ФСБ наносили на 96-луночный планшет *maxi-sorp* при 4°C в течение ночи. На следующий день планшет промывали PBST и блокировали буфером ИФА (ФСБ с 0,5% BSA) при комнатной температуре в течение 1 часа. Свежеприготовленные частицы фага разбавляли в буфере для ИФА и инкубировали на планшете в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет промывали и затем добавляли конъюгированный с HRP моноклональный конъюгат против M13 (GE 27942101) в течение еще одного часа при комнатной температуре. После интенсивной промывки планшет был проявлен с 60 мкл/лунку однокомпонентного субстрата TMB, и проявление было остановлено с 60 мкл/лунку стоп-раствора 650 нм, когда цвет был достаточно развит (обычно 1-5 минут). Процент связывания с каждым усеченным Тау рассчитывали как отношение сигнала связывания к сигналу от полноразмерного Тау.

Эпитопное картирование с использованием пептидных микромассивов

Полноразмерный Тау человека (кодируемый геном изоформы 2 белка Тау, ассоциированного с микротрубочками (МАРТ), аминокислотная последовательность NCBI номер доступа NP_005901. 2, SEQ ID NO: 1, вариантное обозначение «2N4R») был разделен на 15 аминокислотных пептидов, смещенных на 5 аминокислот (перекрывающихся на 10 аминокислот). Пептиды были синтезированы и ковалентно прикреплены к кремниевым слайдам в трех экземплярах с размером пятна 0,5 мм (получено от JPT Technologies, Берлин, Германия). Антитела *muIgG* разбавляли до

концентрации 30 мкг/мл в 3% бычьим сывороточном альбумине в трис-буферном солевом растворе (10 mM Трис, pH 7,5, 150 mM NaCl) с добавлением 0,05% Tween[®] 20 (3% BSA-TBST). Разбавленным антителам позволяли связываться с пептидами, напечатанными на предметных стеклах, в течение 2 часов при комнатной температуре, как описано в руководстве пользователя Pepstar[™] (JPT Technologies). После интенсивной промывки (5 × 5 мин TBST) предметные стекла инкубировали с вторичными антителами (ослиным антимышиным IgG, конъюгатом Alexafluor 647, 5 мкг/мл в 3% BSA-TBST) в течение 1 часа при комнатной температуре. После интенсивной промывки (5 × 5 минут TBST, 5 × 5 минут сверхчистой воды) предметные стекла высушивали в потоке азота и отображали на Opera Phenix в канале 647 нм. Изображения были сопоставлены с файлом определения пептидной матрицы с использованием программного обеспечения Galviewer, полученного от JPT Technologies и программного обеспечения ImageJ, с контрольным IgG мыши, служащим ориентирами.

Иммунопреципитация спинномозговой жидкости (СМЖ) больного БА

СМЖ пациента была приобретена у PrecisionMed. Гранулы из белка А (SureBeads; Bio-Rad) блокировали в 2% BSA в течение 1 часа при 24°C и затем трижды промывали в TBST. Оба Tween[®] 20 (0,02%) и полные ингибиторы протеазы без ЭДТА (Roche) были добавлены к СМЖ до инкубации с антителами. СМЖ (50 мкл) инкубировали в течение 1 часа при 4°C с 2 мкг антитела. Затем смесь СМЖ/антитело добавляли к 100 мкл заблокированных/отмытых гранул и инкубировали в течение 18 часов при 4°C. Несвязанную фракцию собирали и гранулы трижды промывали 1 мл промывочного буфера (50 mM Tris pH 7, 100 mM NaCl, 0,5% TritonX-100) с последующей промывкой 1 мл ФСБ. Связанную фракцию затем элюировали инкубацией с 45 мкл элюирующего буфера (Pierce) в течение 10 минут и нейтрализовали добавлением 5 мкл трис-буфера (pH 8,8).

Как продемонстрировано на Фиг. 21, как эталонный анти-Tau Ab017 и анти-Tau 17G2.A1 способны связывать значительные количества Tau из СМЖ человека у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Каждая точка представляет уникальный образец пациента с БА, а каждая строка указывает среднее значение трех образцов для каждого из отрицательного контроля, Ab017 и анти-Tau 17G2.A1.

Пример 7. Подтверждение картирования эпитопа 17G2.A1

ИФА прямого связывания

Пептид, соответствующий аминокислотам 186-205 SEQ ID NO: 1 (GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT; SEQ ID NO: 178), был синтезирован как N-концевой биотинилированный пептид. Планшеты для ИФА (Corning 3690) покрывали

нейтравидином (1 мкг/мл) и блокировали (3% BSA/TBST). Пептиды разводили в 3% BSA/TBST в 0,5 log разведениях, начиная с 1 мкг/мл, и связывали с планшетами, покрытыми нейтравидином. Планшеты промывали 5 раз TBST между всеми этапами. 17G2.A1 разбавляли до 5 мкг/мл в 3% BSA/TBST и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре с последующей инкубацией с анти-мышинным IgG-HRP (Novex), разведенным 1/5000 в BSA/TBST в течение 45 минут при комнатной температуре. ИФА были проявлены с 50 мкл 1- ступенчатой TMB Ultra.

ИФА конкурентного связывания

Планшеты для ИФА (Corning 3690) покрывали рекомбинантным Tau (r-Tau) (Tau441; SEQ ID NO: 1) (изготовлено на Ceptor) в 0,5 log-разведениях, начиная с 5 мкг/мл, и блокировали 3% BSA/TBST. 17G2.A1 разбавляли до 2,5 мкг/мл в 3% BSA/TBST и совместно инкубировали с 17G2.A1 пептидом (как описано выше) в снижающихся концентрациях от 50 мкг/мл до 0 мкг/мл с шагом 0,5 log в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем планшет инкубировали с мышинным IgG-HRP (Novex), разведенным 1/5000 в BSA/TBST в течение 45 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали 5 раз TBST между всеми этапами. ИФА были проявлены с 50 мкл одностадийного TMB Ultra.

Результаты ИФА прямого связывания и конкурентного связывания продемонстрированы на Фиг. 22А и 22В. антител против Tau о 17G2.A1 демонстрирует специфическое связывание с эпитопом в аминокислотах 186-205 SEQ ID NO: 1. Кроме того, когда r-Tau иммобилизован на чашке, эпитопный пептид GEPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO: 178) конкурирует за связывание 17G2.A1 дозозависимым образом.

Пример 8. Модифицированные Fc-полипептиды, которые связываются с TfR

В этом примере описаны модификации Fc-полипептидов для придания способности связывать рецептор трансферрина (TfR) и транспорта через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Если не указано иное, положения аминокислотных остатков в этом разделе нумеруются на основании нумерации индексов EU для Fc-области человеческого дикого типа IgG1.

Получение и характеристика Fc-полипептидов, содержащих модификации в положениях 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 и 421 (клоны СНЗС)

Дрожжевые библиотеки, содержащие Fc-области, имеющие модификации, введенные в положения, включающие положения аминокислот 384, 386, 387, 388, 389, 390,

413, 416 и 421, были получены, как описано ниже. Иллюстративные клоны, которые связываются с TfR, продемонстрированы в таблицах 13 и 14.

После дополнительных двух этапов сортировки сиквенировали отдельные клоны и идентифицировали четыре уникальные последовательности. Эти последовательности имели консервативный Trp в положении 388, и все имели ароматический остаток (т. е. Trp, Tug или His) в положении 421. На других позициях было много разнообразия.

Четыре клона, отобранные из библиотеки, были экспрессированы в виде Fc-слияний с фрагментами Fab в клетках CHO или 293, очищены с помощью белка A и эксклюзионной хроматографии, а затем подвергнуты скринингу на связывание с TfR человека в присутствии или в отсутствие holo-Tf по ИФА. Все клоны связывались с TfR человека, и на связывание не влияло добавление избытка (5 мкМ) holo-Tf. Клоны также тестировали на связывание с клетками 293F, которые эндогенно экспрессируют TfR человека. Клоны связывались с клетками 293F, хотя общее связывание было значительно слабее, чем у высокоаффинного положительного контроля.

Затем было проверено, могут ли клоны интернализироваться в TfR-экспрессирующих клетках, используя клон СНЗС. 3 в качестве тестового клона. Прикрепленные клетки НЕК 293 выращивали в 96-луночных планшетах до слияния около до 80%, среду удаляли и образцы добавляли в концентрациях 1 мкМ: клон СНЗС. 3, антитело положительного контроля против TfR (Ab204), эталон против VACE1 антитело отрицательного контроля (Ab107) и контроль изотипа человеческого IgG (полученный от Jackson Immunoresearch). Клетки инкубировали при 37°C и концентрации 8% CO₂ в течение 30 минут, затем промывали, проницаемы для 0,1% Triton™ X-100 и окрашивали вторичным антителом против человеческого IgG-Alexa Fluor® 488. После дополнительной промывки клетки визуализировали под флуоресцентным многопараметрическим микроскопом (то есть системой Opera Phenix™) и определяли количество точек на клетку. При 1 мкМ клон СНЗС. 3 показал сходную склонность к интернализации с положительным контролем против TfR, в то время как отрицательные контроли не показали интернализации.

Дальнейшее конструирование клонов

Дополнительные библиотеки были сгенерированы для улучшения аффинности начальных хитов против TfR человека с использованием метода мягкой рандомизации, в котором были созданы олиго ДНК для введения мягкого мутагенеза на основе каждого из четырех исходных совпадений. Были идентифицированы дополнительные клоны, которые связывали TfR, и были отобраны. Отобранные клоны делятся на две общих группы

последовательностей. Клоны группы 1 (то есть клоны СНЗС. 18, СНЗС. 21, СНЗС. 25 и СНЗС. 34) имели полуконсервативный Leu в положении 384, Leu или His в положении 386, консервативный и полуконсервативный Val в позициях 387 и 389, соответственно, и полуконсервативный мотив PTW в позициях 413, 416 и 421 соответственно. Клоны группы 2 имели консервативный Tug в положении 384, мотив TXWSX в положениях 386-390 и консервативный мотив S/TEF в положениях 413, 416 и 421 соответственно. Клоны СНЗС. 18 и СНЗС. 35 использовались в дополнительных исследованиях в качестве репрезентативных членов каждой группы последовательностей.

Эпитопное картирование

Чтобы определить, связаны ли сконструированные Fc-области с апикальным доменом TfR, апикальный домен TfR был экспрессирован на поверхности фага. Чтобы правильно сложить и отобразить апикальный домен, одну из петель нужно было обрезать, а последовательность - циклически переставить. Клоны СНЗС. 18 и СНЗС. 35 наносили на планшеты для ИФА и следовали протоколу фагового ИФА. Вкратце, после промывки и блокирования 1% PBSA, добавляли разведения фагового дисплея и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем планшеты промывали и добавляли анти-M13-HRP, и после дополнительной промывки планшеты проявляли субстратом TMB и гасили 2N H₂SO₄. В этом анализе оба клон СНЗС. 18 и СНЗС. 35 связывались с апикальным доменом.

Картирование паратопов

Чтобы понять, какие остатки в домене Fc были наиболее важными для связывания TfR, была создана серия областей Fc мутанта клон СНЗС. 18 и клон СНЗС. 35, в которой каждый мутант имел одну позицию в регистре связывания TfR, мутированную обратно в дикий -тип. Полученные варианты были экспрессированы рекомбинантно в виде слияний Fab-Fc и протестированы на связывание с TfR человека или яванца. Для клон СНЗС. 35 положения 388 и 421 были важны для связывания; реверсия любого из них в дикий тип полностью устраняла связывание с TfR.

Характеристика связывания зрелых клонов

ИФА связывания проводили с очищенными вариантами слияния Fab-Fc с TfR человека или яванца, нанесенными на планшет, как описано выше. Варианты из зрелой библиотеки клон СНЗС. 18, клон СНЗС. 3. 2-1, клон СНЗС. 3. 2-5 и клон СНЗС. 3. 2-19, связывают TfR человека и яванца с приблизительно эквивалентными значениями EC₅₀, тогда как родительские клоны СНЗС. 18 и СНЗС. 35 имели более чем в 10 раз лучшее связывание с TfR человека и яванца TfR.

Затем было проверено, интернализированы ли модифицированные Fc-полипептиды в

клетках человека и обезьяны. Используя протокол, описанный выше, была протестирована интернализация в клетках НЕК 293 человека и LLC-MK2 макаки резус. Варианты, которые сходным образом связывают TfR человека и яванца, клоны СНЗС. 3. 2-5 и СНЗС. 3. 2-19, значительно улучшили интернализацию в клетках LLC-MK2 по сравнению с клоном СНЗС. 35.

Дополнительное конструирование клонов

Дополнительное конструирование для дальнейшей созревания аффинности клонов СНЗС.18 и СНЗС.35 включала добавление дополнительных мутаций в положения, которые усиливали связывание посредством прямых взаимодействий, взаимодействий второй оболочки или стабилизации структуры. Это было достигнуто с помощью генерации и выбора из библиотеки «NNK walk» или «NNK patch». Библиотека NNK walk включала создание по одной мутации NNK остатков, которые находятся близко к паратопу. Глядя на структуру Fc, связанного с Fc гаммаRI (PDB ID: 4W4O), 44 остатков вблизи исходных позиций модификации были идентифицированы в качестве кандидатов на тестирование. В частности, на следующие остатки был нацелен мутагенез NNK: K248, R255, Q342, R344, E345, Q347, T359, K360, N361, Q362, S364, K370, E380, E382, S383, G385, Y391, K392, T393, D399, S400, D401, S403, K409, L410, T411, V412, K414, S415, Q418, Q419, G420, V422, F423, S424, S426, Q438, S440, S442, L443, S444, P4458, G446 и K447. 44 одноточечных библиотеки NNK были получены с использованием мутагенеза Кункеля, и продукты были объединены и введены в дрожжи посредством электропорации, как описано выше для других дрожжевых библиотек.

Комбинация этих мини-библиотек (каждая из которых имела одну позицию, мутировавшую, что привело к 20 вариантам), породила небольшую библиотеку, которая была отобрана с использованием отображения на поверхности дрожжей для любых позиций, которые приводят к более высокой аффинности связывания. Селекции выполняли, как описано выше, с использованием белков апикального домена TfR. После трех этапов сортировки клоны из обогащенной библиотеки дрожжей сиквенировали и идентифицировали несколько положений «горячих точек», причем определенные точечные мутации значительно улучшали связывание с белками апикального домена. Для клона СНЗС. 35 эти мутации включали E380 (мутированный в Trp, Tug, Leu или Gln) и S415 (мутированный в Glu). Последовательности клона СНЗС. 35, одиночные и комбинированные мутанты, приведены в SEQ ID NO: 207-218. Для клона СНЗС. 18 эти мутации включали E380 (мутированный в Trp, Tug или Leu) и K392 (мутированный в Gln, Phe или His). Последовательности одиночных мутантов клона СНЗС. 18 приведены в SEQ ID NO: 201-206.

Дополнительные зрелые библиотеки для улучшения аффинности клона СНЗС.35

Дополнительная библиотека для идентификации комбинаций мутаций из библиотеки NNK walk, при добавлении нескольких дополнительных положений на их периферии, была создана, как описано для предыдущих библиотек дрожжей. В этой библиотеке мотивы YxTEWSS (SEQ ID NO: 635) и TxxExxxxF (SEQ ID NO: 636) оставались постоянными, и шесть позиций были полностью рандомизированы: E380, K392, K414, S415, S424 и S426. Позиции E380 и S415 были включены, потому что они были «горячими точками» в библиотеке NNK Walk. Позиции K392, S424 и S426 были включены, потому что они составляют часть ядра, которая может позиционировать область связывания, в то время как K414 был выбран из-за его смежности с положением 415.

Эта библиотека была отсортирована, как описано выше, только с апикальным доменом TfR яванца. Обогащенный пул был сиквенирован после пяти этапов, и последовательности модифицированных областей идентифицированных уникальных клонов изложены в SEQ ID NO: 222-239.

Следующие библиотеки были разработаны для дальнейшего изучения приемлемого разнообразия в основном связывающем паратопе. Каждое из исходных положений (384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 и 421) плюс две горячие точки (380 и 415) были индивидуально рандомизированы с помощью кодонов NNK для генерации серии библиотек насыщающего мутагенеза в одном положении (single-position saturation mutagenesis) на дрожжах. Кроме того, каждое положение было индивидуально обращено в остаток дикого типа, и эти отдельные клоны были экспонированы на дрожжах. Было отмечено, что положения 380, 389, 390 и 415 были единственными положениями, которые сохраняли существенное связывание с TfR при обращении в остаток дикого типа (некоторое остаточное, но сильно уменьшенное связывание наблюдалось при обращении 413 в дикий тип).

Однопозиционные библиотеки NNK были отсортированы в течение трех этапов против апикального домена TfR человека для сбора лучших ~ 5% связывающих, и затем из каждой библиотеки было сиквенировано, по меньшей мере, 16 клонов. Результаты показывают, какие аминокислоты в каждом положении могут переноситься без значительного снижения связывания с TfR человека в контексте клона СНЗС. 35. Резюме ниже:

Положение 380: Trp, Leu или Glu;

Положение 384: Tyr или Phe;

Положение 386: только Thr;

Положение 387: только Glu;

Положение 388: только Trp;

Положение 389: Ser, Ala или Val (хотя остаток Asp дикого типа, по-видимому, сохраняет некоторое связывание, он не появлялся после сортировки библиотеки);

Положение 390: Ser или Asn;

Положение 413: Thr или Ser;

Положение 415: Glu или Ser;

Положение 416: только Glu; а также

Положение 421: только Phe.

Вышеуказанные остатки, будучи замещенными в клон CH3C. 35 в виде единичных изменений или в комбинации, представляют паратопическое разнообразие, которое сохраняет связывание с апикальным доменом TfR. Клоны, имеющие мутации в этих положениях, включают те, которые продемонстрированы в Таблице 14, и последовательности доменов CH3 этих клонов приведены в SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475.

Пример 9. Дополнительные положения Fc, которые могут быть изменены, чтобы обеспечить связывание TfR

Были получены дополнительные модифицированные Fc-полипептиды, которые связываются с рецептором трансферрина (TfR), имеющие модификации в альтернативных сайтах в Fc-области, например, в следующих положениях:

положения 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288 и 290 (клоны CH2A2);

положения 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298 и 299 (клоны CH2C);

положения 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294 и 300 (клоны CH2D);

положения 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330 и 331 (клоны CH2E3); или же

положения 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439 и 440 (клоны CH3B).

Иллюстративные клоны CH3B, которые связываются с TfR, приведены в SEQ ID NO: 289-293. Иллюстративные клоны CH2A2, которые связываются с TfR, приведены в SEQ ID NO: 394-398. Иллюстративные клоны CH2C, которые связываются с TfR, приведены в SEQ ID NO: 299-303. Иллюстративные клоны CH2D, которые связываются с TfR, приведены в SEQ ID NO: 304-308. Иллюстративные клоны CH2E3, которые связываются с TfR, приведены в SEQ ID NO: 309-313.

Пример 10. Связывание антитела против Тау, содержащего модифицированные Fc-полипептиды

Получение анти-Тау Fab, слитого с ГЭБ-проникающим Fc-полипептидом

Первая из двух тяжелых цепей была сконструирована путем клонирования Fd

(области VH + CH1) клона 1C7 в вектор экспрессии, содержащий Fc, сконструированный для связывания с рецептором трансферрина, и также включающий мутацию «выступ» (T366W) для предотвращения гомодимеризации и способствования гетеродимеризации с Fc содержащими мутации «отверстий» (T366W/L368A/Y407V). Fc также содержит замены L234A, L235A и P329G (согласно схеме нумерации EU) для изменения эффекторной функции. Первая из двух тяжелых цепей была разработана для экспрессии последовательности SEQ ID NO: 317.

Вторая из двух тяжелых цепей была создана путем клонирования Fd (области VH + CH1) клона 1C7 в вектор экспрессии, содержащий Fc, содержащий мутации «отверстий» (T366W/L368A/Y407V), но без мутаций связывания рецептора трансферрина. Fc также содержит замены L234A, L235A и P329G (согласно схеме нумерации EU) для изменения эффекторной функции. Вторая из двух тяжелых цепей была разработана для экспрессии последовательности SEQ ID NO: 316.

Легкая цепь была сконструирована с использованием вектора экспрессии, включающего полинуклеотид, соответствующий последовательности SEQ ID NO: 315.

Векторы, содержащие полинуклеотиды, кодирующие вышеупомянутые последовательности SEQ ID NO: 315-317, совместно трансфицировали в клетки ExpiCHO или Expi293 в соотношении 1: 1: 2 (первая тяжелая цепь: вторая тяжелая цепь: легкая цепь). Экспрессированное антитело (обозначенное в данном документе «1C7/3C.35.21») очищали с помощью хроматографии на белке А с последующей препаративной эксклюзионной хроматографией (SEC - size-exclusion chromatography) способами, известными специалистам в данной области.

Связывание Tau/рецептора трансферрина (TfR)

Одновременное связывание рекомбинантного Tau и TfR с 1C7/3C.35.21 оценивали с помощью FortéBio® Октет® RED384 инструмент с FortéBio® стрептавидином биосенсоров (FortéBio, 18-5019). Биотинилированный рекомбинантный Tau разбавляли до концентрации 10 мкг/мл в кинетическом буфере (полученном из FortéBio®) и захватывали на биосенсоре со стрептавидином в течение 70 секунд. Затем устанавливали исходное значение в течение 1 минуты в кинетическом буфере. Антитело против Tau 1C7/3C. 35. 21 (50 мкг/мл) затем связывали с иммобилизованным рекомбинантным Tau. Нагруженный биосенсор затем погружали в кинетический буфер для установления нового исходного уровня. Связывание рекомбинантного TfR человека (50 нг/мл) измеряли в течение 1 минуты на сенсорах с или без предварительно связанного рекомбинантного Tau или 1C7/3C.35.21.

Оценка Biacore антител против Tau 1С7/3С.35.21

Аффинность антител против Tau 1С7/3С.35.21 к рекомбинантным Tau и TrR определяли методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Biacore™ T200. Аналогичные экспериментальные протоколы были использованы, как описано в предыдущих примерах.

Эксперимент с созданием затравок Tau

Клеточная культура и анализ

Сенсорных клеток FRET (биосенсор Tau RD P301S FRET, каталог: CRL-3275, ATCC) наносили на 96-луночный планшет с покрытием из поли-D-лизина (PDL) (поли-D-лизиновые планшеты Corning BioCoat, каталог : 356640) при плотности 30000/луночка в 100 мкл/луночку DMEM (DMEM с высоким содержанием глюкозы (Thermo Fisher Scientific; каталог: 11-965-092) с добавлением 10% HI-FBS (Thermo Fisher Scientific; каталог: 10082-147), 1x раствор незаменимых аминокислот MEM (Thermo Fisher Scientific; каталог: 11-140-050), 1 mM пируват натрия (Thermo Fisher Scientific; каталог: 11-360-070) и 1x пенициллин-стрептомицин-глутамин (Thermo Fisher Scientific; Каталог: 10-378-016), и поддерживали при 37°C с 5% CO₂.

Через четыре-пять часов после посева клеток растворимая фракция лизата головного мозга пациента с БА и различные антитела, включая отрицательный контроль, химерный IgG-клон 1С7 и антитело против Tau 1С7/3С.35.21, были совместно трансфицированы с использованием Lipofectamine 2000. Растворимая в ФСБ фракция из мозга пациентов с БА или здорового контрольного мозга соответствующего возраста, содержащая 1 мкг общего белка (около 0,2 нг белка Tau) и антитела (2 мкг), разводились в 25 мкл OPTI-MEM (Thermo Fisher Scientific, Catalog) : 31-985-088) и инкубировали при 37°C в течение 20 минут. Затем 25 мкл OPTI-MEM, содержащей 0,5 мкл Lipofectamine 2000 (Thermo Fisher Scientific, Catalog: 11-668-019), затем добавляли к смеси белок-антитело и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Для каждой лунки среду полностью заменяли смесью для трансфекции, и сенсорные ячейки FRET хранили при 37°C с 5% CO₂ в течение 24 часов. Сенсорные клетки FRET, трансфицированные белковыми затравками с антителами или без них, затем фиксировали в 1x ФСБ (Teknova, Catalogue: P0191), содержащем 4% PFA (Electron Microscopy Sciences, Catalog: 15714-S) и 4% сахарозы (Thermo Fisher Scientific, Catalog : S5-3) в течение 15 минут при комнатной температуре с последующим 4-кратным промыванием 1x ФСБ. Затем клетки окрашивали с помощью темно-красной плазменной мембранной окраски CellMask (Thermo Fisher Scientific, Catalog: C10046) в 1x ФСБ с 0,2% TritonX-100 в течение 10 минут при комнатной температуре непосредственно перед визуализацией,

после чего 2 раза промывали 1х ФСБ.

Количественное определение FRET

Фиксированные сенсорные ячейки FRET визуализировали с помощью системы скрининга высокого содержания Opera Phenix (PerkinElmer), а изображения были количественно измерены с использованием программного обеспечения Harmony (PerkinElmer). Для получения изображений FRET использовали, встроенный протокол получения FRET CFP/YFP (возбуждение при 425 нм, излучение донора при 435-480 нм и излучение акцептора при 500-550 нм), протокол захвата Alexa647 (возбуждение при 640 нм и излучение при 650-760 нм) и 20x водный объектив (NA = 1,0) в неконфокальном режиме. Интенсивность FRET определялась отношением флуоресценции акцептора к флуоресценции донора ($FRET = \text{акцептор/донор}$) на каждый пиксель. Клетки определяли окрашиванием Cell Mask. Затем рассчитывали среднюю интенсивность FRET для каждой клетки, и гистограмму, показывающую распределение средней интенсивности FRET (на клетку), генерировали для каждого условия (например, клетки, трансфицированные мозгом пациентов с БА без антител). Порог для определения FRET-положительных клеток был произвольно установлен вокруг самых высоких средних значений FRET сенсорных клеток FRET, которые были трансфицированы мозгом здоровых контрольных субъектов без антител (обычно средняя интенсивность FRET превышает 2,5-2,6). Сигнал FRET FRET-положительных клеток был интегрирован (iFRET: интегрированный FRET) и нормализован интегральной интенсивностью FRET всех клеток на каждую лунку.

Результаты

Фиг. 23А-23С демонстрируют SPR-анализ антител против Тау 1С7/3С.35.21 и клона химерного 1С7 IgG, связывающегося с Тау человека и Tfr человека. Антитело против Тау 1С7/3С.35.21 связывалось как с Тау, так и с Tfr. Аффинность связывания 1С7/3С.35.21 с Тау была сопоставима со сродством клона химерного IgG 1С7 к Тау. Фиг. 24 демонстрирует, что антитело против Тау 1С7/3С.35.21 было способно связываться как с Тау, так и с Tfr одновременно. Сначала биотин-Тау связывали с сенсором Octet со стрептавидином, а затем наконечники сенсоров последовательно погружали в растворы 1С7/3С.35.21 и Tfr. Типичные сенсограммы на Фиг. 24 показывают, что 1С7/3С.35.21 связан с Тау и Tfr (след А) или только с Тау (след В). Никакого взаимодействия между Тау и Tfr не наблюдалось в отсутствие 1С7/3С.35.21 (след С), и ни 1С7/3С.35.21, ни Tfr не были связаны с наконечникам сенсоров неспецифично (след D). Фиг. 25 демонстрирует, что антитело против Тау 1С7/3С.35.21 предотвращало образование затравок Тау в клетках НЕК293Т. Лизат мозга БА служил затравкой для образования агрегатов Тау в FRET Тау биосенсора, но эта затравочная активность была заблокирована добавлением либо клона

химерного IgG 1C7 (Tau^{1C7}) либо 1C7/3C.35.21 (Tau^{1C7/3C.35.21}).

Пример 11. Способы

Создание библиотек фагового дисплея

ДНК-матрицу, кодирующую последовательность человеческого Fc дикого типа, синтезировали и включали в фагмидный вектор. Фагмидный вектор содержал лидерную последовательность *ompA* или *pelB*, вставку Fc, слитую с метками эпитопа с-Мус и 6xHis, и стоп-кодон янтарь (*amber*) цвета, за которым следовал белок оболочки M13 рIII.

Были получены праймеры, содержащие трикодоны «NNK» в желаемых положениях для модификаций, причем N представляет собой любое основание ДНК (то есть А, С, G или Т), а К представляет собой G или Т. Альтернативно, использовали праймеры для «мягкой» рандомизации, причем смесь оснований, соответствующих 70% основания дикого типа и 10% каждого из трех других оснований, использовалась для каждого положения рандомизации. Библиотеки генерировали путем проведения ПЦР-амплификации фрагментов Fc-области, соответствующих областям рандомизации, и затем собирали с использованием конечных праймеров, содержащих сайты рестрикции Sfi I, затем расщепляли Sfi I и лигировали в векторы фагемиды. Альтернативно, праймеры использовали для проведения мутагенеза Кункеля. Лигированные продукты или продукты Кункеля трансформировали в электрокомпетентные клетки *E. coli* штамма TG1 (полученные от Lucigen®). Клетки *E. coli*, инфицировали M13K07 хелперного фага после восстановления и выращивали в течение ночи, после чего фаги библиотеки осаждали с помощью 5% PEG/NaCl, ресуспендировали в 15% глицерине в ФСБ и замораживали до использования. Типичные размеры библиотек варьировались от около 10⁹ до около 10¹¹ трансформантов. Fc-димеры были продемонстрированы на фаге посредством спаривания между рIII-слитым Fc и растворимым Fc, не связанным с рIII (последний генерируется из-за янтарного стоп-кодона перед рIII).

Генерация дрожжевых экспонирующих библиотек

ДНК-матрицу, кодирующую последовательность человеческого Fc дикого типа, синтезировали и включали в вектор дрожжевого дисплея (экспонирования). Для библиотек CH2 и CH3 Fc-полипептиды были представлены на белке клеточной стенки Aga2p. Оба вектора содержали препро лидерные пептиды с последовательностью расщепления Kex2 и эпитоп с-Мус, слитый с концом Fc.

Библиотеки дрожжевого дисплея были собраны с использованием методов, аналогичных описанным для фаговых библиотек, за исключением того, что амплификацию фрагментов проводили с праймерами, содержащими гомологичные концы

для вектора. Свежеприготовленные электрокомпетентные дрожжи (т. е. Штамм EBY100) подвергали электропорации с линеаризованным вектором и собранными вставками для библиотеки. Методы электропорации известны специалисту в данной области. После восстановления в селективной среде SD-CAA дрожжи выращивали до слияния и дважды разделяли, затем индуцировали для экспрессии белка путем переноса в среду SG-CAA. Типичные размеры библиотек варьировались от около 10^7 до около 10^9 трансформантов. Fc-димеры были образованы путем спаривания смежно отображаемых Fc-мономеров.

Общие способы отбора фагов

Фаговые способы были адаптированы из Phage Display: A Laboratory Manual (Barbas, 2001). Дополнительные подробности протокола можно получить из этой ссылки.

Методы сортировки в планках

Мишень Human TfR наносили на MaxiSorp[®] микротитровальные планшеты (как правило, 200 мкл на 1-10 мкг/мл в ФСБ) в течение ночи при 4°C. Все связывание производилось при комнатной температуре, если не указано иное. Фаговые библиотеки добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение ночи для связывания. Микротитровальные лунки интенсивно промывали ФСБ, содержащим 0,05% Tween[®] 20 (PBST) и связанный фаг элюируют путем инкубации лунки с кислотой (как правило, 50 mM HCl с 500 mM KCl, или 100 mM глицина, pH 2,7) в течение 30 минут. Элюированный фаг нейтрализуют 1 M трис (pH 8) и амплифицируют, используя клетки TG1 и фаг-помощник M13/KO7, и выращивают в течение ночи при 37°C в среде 2YT, содержащей 50 мкг/мл карбенациллина и 50 мкг/мл канамицина. Титры фагов, элюированных из лунки, содержащей мишень, сравнивали с титрами фагов, извлеченных из лунки, не содержащей мишень, для оценки обогащения. Строгость отбора увеличивалась путем последующего уменьшения времени инкубации во время связывания и увеличения времени отмывки и количества отмывок.

Методы сортировки с использованием гранул

Антиген биотинилировали через свободные амины с использованием NHS-PEG4-биотина (приобретенного у Pierce[™]). Для реакций биотинилирования в ФСБ использовали 3-5 раза молярный избыток биотинового реагента. Реакции гасили Трис с последующим обширным диализом в ФСБ. Биотинилированный антиген был иммобилизован на покрытых стрептавидином магнитных гранулах (то есть на гранулах M280-стрептавидина, полученных Thermo Fisher). Библиотеки фагового дисплея инкубировали с покрытыми антигеном гранулами при комнатной температуре в течение 1 часа. Несвязанный фаг затем удаляли и гранулы промывали PBST. Связанный фаг элюировали путем инкубации с 50 mM HCl, содержащим 500 mM KCl (или 0,1 M глицин,

pH 2,7), в течение 30 минут, а затем нейтрализовали и размножали, как описано выше для сортировки на планшетах.

После трех-пяти этапов пэннинга отдельные клоны подвергали скринингу путем экспрессии Fc на фаге или растворения в периплазме *E. coli*. Такие способы экспрессии будут известны специалисту в данной области. Отдельные супернатанты фагов или периплазматические экстракты подвергали воздействию блокированных планшетов для ИФА, покрытых антигеном или отрицательным контролем, и впоследствии определяли с использованием HRP-конъюгированного козьего анти-Fc (приобретенного у Jackson Immunoresearch) для периплазматических экстрактов или анти-M13 (GE Healthcare) для фага и затем разработан с реагентом TMB (полученным от Thermo Fisher). Лунки со значениями OD₄₅₀ более чем около в 5 раз по сравнению с фоном считали положительными клонами и сиквенировали, после чего некоторые клоны экспрессировали либо в виде растворимого фрагмента Fc, либо слили с фрагментами Fab.

Общие способы селекции дрожжей

Методы сортировки гранул (магнитная сортировка клеток (MACS))

Отбор с помощью MACS и FACS проводили аналогично тому, как описано в Ackerman et al. 2009 *Biotechnol. Prog.* 25(3), 774. Магнитные гранулы со стрептавидином (например, гранулы со стрептавидином M-280 от Thermo Fisher) метили биотинилированным антигеном и инкубировали с дрожжами (обычно 5-10-кратное разнообразие библиотек). Несвязанные дрожжи удаляли, гранулы промывали и связанные дрожжи выращивали в селективных средах и индуцировали для последующих циклов отбора.

Методы флуоресцентной сортировки клеток (FACS)

дрожжи были помечены анти-c-Myc антителом для мониторинга экспрессии и биотинилированного антигена (концентрация варьировалась в зависимости от цикла сортировки). В некоторых экспериментах антиген предварительно смешивали со стрептавидином-Alexa Fluor[®] 647 для усиления avidности взаимодействия. В других экспериментах биотинилированный антиген был обнаружен после связывания и промывания стрептавидином-Alexa Fluor[®] 647. Синглетные дрожжи со связыванием сортировали с использованием сортировщика клеток FACS Aria III. Сортированные дрожжи выращивали в селективных средах, затем индуцировали для последующих этапов отбора.

После того, как была достигнута обогащенная популяция дрожжей, дрожжи высевали на чашки с агаром SD-CAA, и отдельные колонии выращивали и индуцировали для экспрессии, затем маркировали, как описано выше, чтобы определить их склонность к

связыванию с мишенью. Впоследствии положительные одиночные клоны сиквенировали для связывания антигена, после чего некоторые клоны экспрессировали либо в виде растворимого фрагмента Fc, либо в виде слитых с фрагментами Fab.

Общие способы скрининга

Скрининг методом ИФА

Клоны были отобраны из результатов пэннинга и выращены в отдельных лунках 96-луночных глубоких планшетов. Клоны либо индуцировали для периплазматической экспрессии с использованием среды автоиндукции (полученной из EMD Millipore), либо инфицировали фагом-помощником для фагового отображения отдельных вариантов Fc на фаге. Культуры выращивали в течение ночи и центрифугировали для получения осадка E. coli. Для фагового ИФА непосредственно использовали супернатант, содержащий фаг. Для периплазматической экспрессии, гранулы повторно суспендируют в 20% сахарозы, с последующим разбавлением в 4: 1 с водой, и встряхивают при 4 С в течение 1 часа. Планшеты центрифугировали для осаждения твердых частиц и супернатант использовали в ИФА.

Планшеты для ИФА покрывали антигеном, обычно в концентрации 0,5 мг/мл в течение ночи, затем блокировали 1% BSA перед добавлением фаговых или периплазматических экстрактов. После 1-часовой инкубации и вымывания несвязанного белка добавляли конъюгированное с HRP вторичное антитело (т. е. анти-Fc или анти-M13 для растворимого Fc или Fc экспонируемого на фаге соответственно) и инкубировали в течение 30 минут. Планшеты снова промывали и затем обрабатывали реагентом ТМВ и гасили 2N серной кислотой. Поглощение при 450 нм определяли количественно с использованием планшет-ридера (BioTek®), а кривые связывания определяли с помощью программного обеспечения Prism, где это было применимо. Сигнал поглощения для тестируемых клонов сравнивали с отрицательным контролем (фаг или параплазматический экстракт без Fc). В некоторых анализах растворимый трансферрин или другого конкурента добавляли во время стадии связывания, обычно при значительном молярном избытке (избыток более чем в 10 раз).

Скрининг методом проточной цитометрии

Fc-вариантные полипептиды (экспрессируемые на фаге, в периплазматических экстрактах или растворимые в виде слияний с фрагментами Fab) добавляли к клеткам в 96-луночных V-образных планшетах (около 100000 клеток на лунку в ФСБ + 1% BSA (PBSA)), и инкубировали при 4°C в течение 1 часа. Затем планшеты центрифугировали и

среду удаляли, а затем клетки один раз промывали PBSA. Клетки ресуспендировали во вторичном антителе, содержащем PBSA (обычно козье анти-человеческое IgG-Alexa Fluor® 647 (получено от Thermo Fisher)). Через 30 минут планшеты центрифугировали и среду удаляли, клетки промывали 1-2 раза PBSA, а затем планшеты считывали на проточном цитометре (то есть на проточном цитометре FACSCanto™ II). Медианные значения флуоресценции рассчитывали для каждого условия с использованием программного обеспечения FlowJo, а кривые связывания наносили с помощью программного обеспечения Prism.

Аминокислотные замены для каждого клона, описанного в таблицах (например, в Таблице 14), диктуют аминокислотные замены в положениях регистра этого клона по аминокислотам, обнаруженным в последовательности, указанной в списке последовательностей, в случае расхождения.

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу применения данной заявки и объем изобретения изложенного в приложенной формуле изобретения.

Таблица 12. Картирование эпитопов для клонов 1C7, 1A1, 1A5, 1D10 и 1G7

Название	SEQ ID NO:	ID	1C7 связывание	1A1 связывание	1A5 связывание	1D10 связывание	1G7 связывание	17G2.A1 связывание
Peptide_012	57	SEEPGSETSD AKSTP	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_011	58	PTEDGSEEPG SETSD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_010	59	SPLQPTEDG SEEPG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_009	60	AGLKESPLQ TPTEDG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_008	61	EGDTDAGLK ESPLQT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_007	62	MHQDQEGD TDAGLKE	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_006	63	QGGYTMHQ DQEGDTD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_005	64	GDRKDQGG YTMHQDQ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_004	65	GTYGLGDRK DQGGYT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide_003	66	MEDHAGTY GLGDRKD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Название	SEQ ID NO:	ID	1C7 связыва- ние	1A1 связыва- ние	1A5 связыва- ние	1D10 связыва- ние	1G7 связыва- ние	17G2.A1 связыва- ние
Peptide _002	67	QEFVEMEDH AGTYGL	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _001	68	MAEPRQEFE VMEDHA	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _024	69	DEAAGHVTQ ARMVSK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _023	70	TPSLEDEAA GHVTQA	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _022	71	AGIGDTPSLE DEAAG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _021	72	TTAEEAGIG DTPSLE	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _020	73	EIPEGTTAEE AGIGD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _019	74	AQPHTIPEG TTAEE	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _018	75	GKQAAAQP HTEIPEG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _017	76	DEGAPGKQA AAQPHT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _016	77	TAPLVDEGA PGKQAA	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _015	78	TAEDVTAPL VDEGAP	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _014	79	AKSTPTAED VTAPLV	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _013	80	SETSDAKSTP TAEDV	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _036	81	PPAKTPPSS GEPPK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _035	82	IPAKTPPAPK TPPSS	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _034	83	ANATRIPAK TPPAPK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _033	84	GQKGQANA TRIPAKT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _032	85	GAAPPGQKG QANATR	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _031	86	IATPRGAAPP GQKGQ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _030	87	DGKTKIATP RGAAPP	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _029	88	KAKGADGK TKIATPR	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _028	89	GSDDKKAK GADGKTK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Название	SEQ ID NO:	ID	1C7 связыва- ние	1A1 связыва- ние	1A5 связыва- ние	1D10 связыва- ние	1G7 связыва- ние	17G2.A1 связыва- ние
Peptide _027	90	SKDGTGSDD KKAAGA	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _026	91	RMVSKSKDG TGSDDK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _025	92	HVTQARMV SKSKDGT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Контроль процесса	93	GGSGGSDY KDDDDK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _047	94	TPPKSPSSAK SRLQT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _046	95	VAVVRTPPK SPSSAK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _045	96	REPKKVAVV RTPPKS	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _044	97	PTPPTREPCK VAVVR	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _043	98	RTPSLPTPPT REPCK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _042	99	PGSRRTPSL PTPPT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _041	100	GSPGTPGSR RTPSL	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _040	101	GYSSPGSPGT PGSR	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _039	102	SGDRSGYSS PGSPGT	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Peptide _038	103	GEPPKSGDR SGYSSP	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Peptide _037	104	TPSSGEPPK SGDR	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _059	105	CGSKDNIKH VPGGGS	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _058	106	NVQSKCGSK DNIKHV	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _057	107	KLDLSNVQS KCGSKD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _056	108	QIINKKLDLS NVQSK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _055	109	GGGKVQIIN KKLDLS	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _054	110	LKHQPGGK VQIINK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _053	111	GSTENLKHQ PGGK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _052	112	VKSKIGSTE NLKHQP	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет

Название	SEQ ID NO:	ID	1C7 связыва- ние	1A1 связыва- ние	1A5 связыва- ние	1D10 связыва- ние	1G7 связыва- ние	17G2.A1 связыва- ние
Peptide _051	113	PDLKNVKS KIGSTEN	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет
Peptide _050	114	APVPMPLDK NVKSKI	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _049	115	SRLQTAPVP MPDLKN	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _048	116	PSSAKSRLQT APVPM	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Пустой контро ль		AA	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _070	117	FKDRVQSKI GSLDNI	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет
Peptide _069	118	SEKLDFKDR VQSKIG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _068	119	QVEVKSEKL DFKDRV	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _067	120	KPGGGQVEV KSEKLD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _066	121	GNIHHKPGG GQVEVK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _065	122	KCGSLGNIH HKPGGG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _064	123	SKVTSKCGS LGNIHH	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _063	124	KPVDLSKVT SKCGSL	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _062	125	VQIVYKPVD LSKVTS	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _061	126	PGGGSVQIV YKPVDL	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _060	127	NIKHVPGGG SVQIVY	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _082	128	RHLSNVSST GSIDMV	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _081	129	GDTSPRHLS NVSSTG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _080	130	SPVVSGDTSP RHLSN	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _079	131	EIVYKSPVVS GDTSP	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _078	132	TDHGAEIVY KSPVVS	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _077	133	NAKAKTDH GAEIVYK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _076	134	LTFRENAKA KTDHGA	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Название	SEQ ID NO:	ID	1C7 связыва- ние	1A1 связыва- ние	1A5 связыва- ние	1D10 связыва- ние	1G7 связыва- ние	17G2.A1 связыва- ние
Peptide _075	135	IETHKLTFRE NAKAK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _074	136	GGNKKIETH KLTFRE	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _073	137	THVPGGGNK KIETHK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _072	138	SLDNITHVPG GGNKK	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _071	139	QSKIGSLDNI THVPG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _087	140	TLADEVSAS LAKQGL	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _086	141	ATLADEVSA SLAKQG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _085	142	DSPQLATLA DEVSA	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _084	143	SIDMVDSQP LATLAD	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Peptide _083	144	VSSTGSIDM VDSPQL	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Таблица 13. Модификации домена CH3

Назва- ние клона	Группа	384	385	386	387	388	389	390	391	...	413	414	415	416	417	418	419	420	421
Дикий тип	н/п	N	G	Q	P	E	N	N	Y	...	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
1		L	G	L	V	W	V	G	Y	...	A	K	S	T	W	Q	Q	G	W
2		Y	G	T	V	W	S	H	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	Y
3		Y	G	T	E	W	S	Q	Y	...	E	K	S	D	W	Q	Q	G	H
4		V	G	T	P	W	A	L	Y	...	L	K	S	E	W	Q	Q	G	W
17	2	Y	G	T	V	W	S	K	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
18	1	L	G	H	V	W	A	V	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
21	1	L	G	L	V	W	V	G	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
25	1	M	G	H	V	W	V	G	Y	...	D	K	S	T	W	Q	Q	G	W
34	1	L	G	L	V	W	V	F	S	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
35	2	Y	G	T	E	W	S	S	Y	...	T	K	S	E	W	Q	Q	G	F
44	2	Y	G	T	E	W	S	N	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
51	1/2	L	G	H	V	W	V	G	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	W
3.1-3	1	L	G	H	V	W	V	A	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.1-9	1	L	G	P	V	W	V	H	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-5	1	L	G	H	V	W	V	D	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-19	1	L	G	H	V	W	V	N	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-1	1	L	G	H	V	W	V	N	F	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W

Таблица 14. Дополнительные модификации домена СНЗ

Название клона	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423
Дикий тип	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
35.20.1	F	.	T	E	W	S	S	T	.	E	E	F	.	.
35.20.2	Y	.	T	E	W	A	S	T	.	E	E	F	.	.
35.20.3	Y	.	T	E	W	V	S	T	.	E	E	F	.	.
35.20.4	Y	.	T	E	W	S	S	S	.	E	E	F	.	.
35.20.5	F	.	T	E	W	A	S	T	.	E	E	F	.	.
35.20.6	F	.	T	E	W	V	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21.a.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21.a.2	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21.a.3	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21.a.4	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	S	.	E	E	F	.	.
35.21.a.5	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21.a.6	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	T	.	E	E	F	.	.
35.23.1	F	.	T	E	W	S	T	.	E	E	F	.	.
35.23.2	Y	.	T	E	W	A	T	.	E	E	F	.	.
35.23.3	Y	.	T	E	W	V	T	.	E	E	F	.	.
35.23.4	Y	.	T	E	W	S	S	.	E	E	F	.	.
35.23.5	F	.	T	E	W	A	T	.	E	E	F	.	.
35.23.6	F	.	T	E	W	V	T	.	E	E	F	.	.
35.24.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	T	.	E	E	F	.	.
35.24.2	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	T	.	E	E	F	.	.
35.24.3	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	T	.	E	E	F	.	.
35.24.4	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	E	E	F	.	.
35.24.5	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	A	T	.	E	E	F	.	.
35.24.6	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	V	T	.	E	E	F	.	.
35.21. 17.1	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21. 17.2	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21. 17.3	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21. 17.4	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	S	.	E	E	F	.	.
35.21. 17.5	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21. 17.6	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	T	.	E	E	F	.	.
35.20	Y	.	T	E	W	S	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	T	.	E	E	F	.	.

Название клона	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423
Дикий тип	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
35.22	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	T	.	.	E	F	.	.
35.23	Y	.	T	E	W	S	T	.	E	E	F	.	.
35.24	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	T	.	E	E	F	.	.
35.21.17	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	T	.	E	E	F	.	.
35.N390	Y	.	T	E	W	S	T	.	.	E	F	.	.
35.20. 1.1							F		T	E	W	S	S					S		E	E					F		
35.23. 2.1							Y		T	E	W	A						S		E						F		
35.23. 1.1							F		T	E	W	S						S		E	E					F		
35.S413							Y		T	E	W	S	S					S		E						F		
35.23. 3.1							Y		T	E	W	V						S		E	E					F		
35.N390.1							Y		T	E	W	S						S		E						F		
35.23.6.1							F		T	E	W	V						S		E	E					F		

Неформальный перечень последовательностей

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
1	MAEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLKESPLQPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPG KQAAAQPHTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSK SKDGTGSDDKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGGQANATRIPA KTPPAKTPPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPT REPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTA VPMPDLKNVSKIGSTE NLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQI VYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQ SKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKS PVVSGDTSRHLNSVSSSTGSIDMVDSPQLATLADEV SASLAKQGL	Полнораз- мерный человечес- кий Тау (Tau441; 2N4R)
2	MGHHHHHSGEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRR LMEAFKRQKEMDSLRFYDGIHQADQTPEDLDMEDNDIIEA HREQIGGS	His6-Smt3 тэг

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
3	MGHHHHHHSGEVKPEVKPETHNLKVS DGSSEIFFKIKKTTPLRR LMEAF AKRQ GKEMDSL RFL YDGIRIQADQTPEDLDMEDNDIIEA HREQIGGSMAEPRQEFV MEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD QEGD TDAGL KESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPL VDEGAPGKQAAAQP HTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVT QARMVSKSKDGTGSDDK KAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGGQ ANATRIPAKTPPAPKTPSSGEP PKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSR TPSLPTPPTREP KKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDLKNV KSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKL DLSNVQSKCGSKDNIKHV PGGGSVQIVYKPV DLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKL DFKDRVQSKIGSLDNITHV PGGGNKKIETHKLTFR ENAKAKTDH GAEIVYKSPV VSGDTSRHL SNVSSTGSIDMV DSPQLATLADEV S ASLAKQGL	Tau441c His6-Smt3 тэгом
4	MAEPRQEFV MEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGD TD GLKESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPG KQAAAQP HTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGGQANATRIPA KTPPAPKTPSSGEP PKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPT REP KKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDLKNV KSKIGSTE NLKHQPGGGKVQIINKL DLSNVQSKCGSKDNIKHV PGGGSVQI VYKPV DLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQ SKIGSLDNITHV PGGGNKKIETHKLTFR ENAKAKTDH GAEIVYKS PVVSGDTSRHL SNVSSTGSIDMVD	Tau (1-421)
5	TPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAQP HTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGS DDK KAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGGQANATRIPAKTPPAPK TPSSGEP PKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREP KKV AVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDLKNV KSKIGSTENLKHQ GGGKVQIINKL DLSNVQSKCGSKDNIKHV PGGGSVQIVYKPV D LSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLD NITHV PGGGNKKIETHKLTFR ENAKAKTDH GAEIVYKSPV VSGD TSRHL SNVSSTGSIDMV DSPQLATLADEV SASLAKQGL	Tau (50-441)
6	MADPRQEFDTMEDHAGDY TLLQDQEGDMDHGLKESPPQPPAD DGAE EPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDERAPDKQAAAQP HTEI PEGIT AEEAGIGDTPNQEDQAAGHVTQARVASKDRTGNDEKKA KGADGKTGAKIATPRGAASPAQKGT SNATRIPAKTTPSPKTPPGS GEP PKSGERSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREP KKVAVVRT PPKSPSASKSRLQTAPVMPDLKNV RSKIGSTENLKHQPGGGKV QIINKL DLSNVQSKCGSKDNIKHV PGGGSVQIVYKPV DLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHV GGGNKKIETHKLTFR ENAKAKTDH GAEIVYKSPV VSGDTSRHL SNVSSTGSIDMV DSPQLATLADEV SASLAKQGL	мышинный Tau

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
7	MAEPRQEFDMEDHAGTYGLGDRKDQEGYTMLQDQEGDTDA GLKESPLQTPAEDGSEELGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDERAPG EQAAAQPHMEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVQTQARMVSK SKDGTGSDDKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKQANATRIPA KTPPAPKTPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPA REPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTA VPMPDLKNVKS KIGSTE NLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQI VYKPVDL SKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQ SKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKS PVVSGDTSRHL SNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEV SASLAKQG L	Гаи яванца
8	EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDSLMLHWLQRP GLEWIGWIDPEDGETKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTS EDTAIYYCTRRDWEGPWGQGTLVTVSA	1A1 VH
9	GFNIKDSLMLH	1A1 CDR-H1, 1D10 CDR-H1, 1G7 CDR-H1
10	WIDPEDGETKYAPKFQD	1A1 CDR-H2, 1A5 CDR-H2, 1D10 CDR-H2, 1G7 CDR-H2
11	TRRDWEGP	1A1 CDR-H3
12	DIVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQSP GQSPKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCVQGTHTFPFTFGSGTKLEIKR	1A1 VL
13	KSSQSLLYSDGKTYLN	1A1 CDR-L1, 1A5 CDR-L1, 1D10 CDR-L1, 1G7 CDR-L1
14	LVSKLES	1A1 CDR-L2, 1A5 CDR-L2, 1D10 CDR-L2, 1G7 CDR-L2
15	VQGTHTFPFT	1A1 CDR-L3
16	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDSLHWVQRP LEWIGWIDPEDGETKYAPKFQDKATKTADTSSNTAYLQLSSLTS EDTAIYYCASGEWDYWGQGTSTVTVSS	1A5 VH
17	GFNIKDSLHWVQRP	1A5 CDR-H1
18	ASGEWDY	1A5 CDR-H3
19	DVVMQTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQSP GQSPKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCVQGTHTFPYTFGGGKLELKR	1A5 VL

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
20	VQGTHTFPYT	1A5 CDR-L3, 1D10 CDR-L3, 1G7 CDR-L3
21	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVA	1C7 VH
22	GFTFSSYGMS	1C7 CDR-H1, 1H_G11 CDR-H1, 1H_B12 CDR-H1
23	SISGDGGSYIHYADSVK	1C7 CDR-H2, 1H_G11 CDR-H2, 1H_B12 CDR-H2
24	ARLPY	1C7 CDR-H3, 1H_G11 CDR-H3, 1H_B12 CDR-H3
25	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQ QKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSED LAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELKR	1C7 VL
26	KSSQSLLNSGNQKNYLT	1C7 CDR-L1
27	WASTRES	1C7 CDR-L2
28	QQYNSYPLT	1C7 CDR-L3
29	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDSLMLHWMKQRPEQ GLEWIGWIDPEDGETKYAPKFQDKATLTADTSSNAAYLQLSSLT SEDTAIYYCVRGDWDGGYWGQGTTLTVSS	1D10 VH
30	VRGDWDGGY	1D10 CDR-H3
31	DVVMQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLQRP GQSPKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCVQGTHTFPYTFGGGKLELKR	1D10 VL
32	EVQLQQSGAEVVRPGASVKLSCTTSGFNKDSLMLHWLQQRPEQ GLEWIGWIDPEDGETKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTS GDTAIYYCARRDWEGPWGQGLTVTVA	1G7 VH
33	ARRDWEGP	1G7 CDR-H3
34	DIVMTQTPLTSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQSP GQSPKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCVQGTHTFPYTFGGGKLELKR	1G7 VL
35	TPSLEDEAAGHVTQA	1C7 эпитоп (111-125)

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
36	PDLKNVKSKIGSTENLKHQP	1A1 эпитоп (251-270)
37	VKSKIGSTENLKHQP	1A1 эпитоп (256-270)
38	FKDRVQSKIGSLDNI	1A1 эпитоп (346-360)
39	SKIGS	1A1 эпитоп
40	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVSA	1H_G11 VH, 1H_B12 VH
41	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQ SPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFC QQYNTYPLTFGAGTKLELKR	1H_G11 VL
42	KASQNVGTNVA	1H_G11 CDR-L1, 1H_B12 CDR-L1
43	SASYRYS	1H_G11 CDR-L2, 1H_B12 CDR-L2
44	QQYNTYPLT	1H_G11 CDR-L3
45	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSP KALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQ QYSSYPLTFGAGTKLEIKR	1H_B12 VL
46	QQYSSYPLT	1H_B12 CDR-L3
47	GFNIKDSLxH	1A1- подобный CDR-H1 консенсус
48	xRRDWEGP	1A1- подобный CDR-H3 консенсус
49	VQGTHFPxT	1A1- подобный CDR-L3 консенсус
50	WASxRxS	1C7- подобный CDR-L2 консенсус

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
51	QQY _{xx} YPLT	1C7-подобный CDR-L3 консенсус
52	MAEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLKAE EAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKA KGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGE PPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRRTPSLTPPTREP KKVAVV RPP KSPSSAKSRLQTAPVPM PDLKNVSKKIGSTENLKHQPGGGKVQI VYKPV DLSKVT SKCGSLGNIH HKPGGGQVEVKSEK LDFKDRVQ SKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHK LTFRENAKAKTDHGAEIVYKS PVVSGDTS PRHLSNV SSTGSIDMVDSPQLATLADEV SASLAKQGL	вариант человеческого Тау 352 (0N3R)
53	MAEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLKESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEAE EAGIGDTPSLED EAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKA KGADGKTKIATPRGAA PPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEP PKSGDRSGYSSPGSPG TPGSRRTPSLTPPTREP KKVAVV RPPKSPSSAKSRLQTAPVPM PDLKNVSKKIGSTENLKHQPGGGKVQIVYKPV DLSKVT SKCGSL GNIH HKPGGGQVEVKSEK LDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNK KIETHK LTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNV SST GSIDMVDSPQLATLADEV SASLAKQGL	вариант человеческого Тау 381 (1N3R)
54	MAEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLKESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDV TAPLVDEGAPG KQAAAQPHTEIPEGTTAE EAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSK SKDGTGSDDKKA KGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPA KTPPAPKTPPSSGEP PKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRRTPSLTPPT REP KKVAVV RPPKSPSSAKSRLQTAPVPM PDLKNVSKKIGSTE NLKHQPGGGKVQIVYKPV DLSKVT SKCGSLGNIH HKPGGGQVE VKSEK LDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHK LTFRENA KAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNV SSTGSIDMVDSPQLA TLADEV SASLAKQGL	вариант человеческого Тау 410 (2N3R)
55	MAEPRQEFVEMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLKAE EAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKA KGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGE PPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRRTPSLTPPTREP KKVAVV RPP KSPSSAKSRLQTAPVPM PDLKNVSKKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDN IKHVPGGGSVQIVYKPV DLSKVT SKC GSLGNIH HKPGGGQVEVKSEK LDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGG GNKKIETHK LTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSN VSSTGSIDMVDSPQLATLADEV SASLAKQGL	вариант человеческого Тау 383 (0N4R)

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
56	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDA GLKESPLQTP TEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEAE EAGIGDTPSLED EAAGHV TQARMVSKSKDGTGSDDK KAKGADGKTKIATPRGAA PPGQK GQANATRI PAKTTPAPKTPPSSGEP PKSGDRSGYSSPGSPG TPGSR SRTPSLPTPPTREP KKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPM PDLKNV KSKIGSTENLKHQP GGGKVQIINKL DLSNVQSKCGSK DNIKHV PGGGSVQIVYK PVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVE VKSEK LDFKDRVQSKIGSLDNITHV PGGGNKKIETHK LTFRENA KAKTDHG AEIVYKSPV VSGDTS PRHLSNV SSTG SIDMVDSPQLA TLADEV SASLAKQGL	вариант человечес- кого Тау 412 (1N4R)
57- 144	См. Таблицу 13 ниже для последовательностей	Пептиды для картирова- ния эпитопов
145	EVQLLESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGT LVTVSS	hu1C7.v1 VH
146	EVQLLESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGT LVTVSS	hu1C7.v2 VH hu1C7.v2-1 VH hu1C7.v2-2 VH
147	EVQLLESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGT LVTVSS	hu1C7.v3 VH
148	EVQLLESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGT LVTVSS	hu1C7.v4 VH
22	GFTFSSYGMS	hu1C7.v1 CDR-H1, hu1C7.v2 CDR-H1, hu1C7.v3 CDR-H1, hu1C7.v4 CDR-H1, hu1C7.v2-1 CDR-H1, hu1C7.v2-2 CDR-H1

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
23	SISGDGGSYIHYADSVK	hu1C7.v1 CDR-H2, hu1C7.v2 CDR-H2, hu1C7.v3 CDR-H2, hu1C7.v4 CDR-H2, hu1C7.v2-1 CDR-H2, hu1C7.v2-2 CDR-H2
24	ARLPY	hu1C7.v1 CDR-H3, hu1C7.v2 CDR-H3, hu1C7.v3 CDR-H3, hu1C7.v4 CDR-H3, hu1C7.v2-1 CDR-H3, hu1C7.v2-2 CDR-H3
149	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR	hu1C7.v1 VL, hu1C7.v2 VL, hu1C7.v3 VL, hu1C7.v4 VL
26	KSSQSLLNSGNQKNYLT	hu1C7.v1 CDR-L1, hu1C7.v2 CDR-L1, hu1C7.v3 CDR-L1, hu1C7.v4 CDR-L1

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
27	WASTRES	hu1C7.v1 CDR-L2, hu1C7.v2 CDR-L2, hu1C7.v3 CDR-L2, hu1C7.v4 CDR-L2 hu1C7.v2-1 CDR-L2 hu1C7.v2-2 CDR-L2
28	QQYNSYPLT	hu1C7.v1 CDR-L3, hu1C7.v2 CDR-L3, hu1C7.v3 CDR-L3, hu1C7.v4 CDR-L3
150	GFKFSRVGVS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1
151	GFTFSRVGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2
152	GFRFSRVGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_3
153	GFRFSGPGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_4
154	VIKWRIYGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_5

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
155	AKLPF	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H3_1
156	KSSHSLYSSRRHKHYLA	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_1
157	KSSQSLLRSGKRQNYLV	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_2
158	KSSQSLHRSQTQKDYL	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3
159	QKYNSYPLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_1
160	QKYDSYPLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_2
161	QHYRTYPLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_3
162	QHYRSYPMT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_4
163	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ GX ₈ S, при этом X ₁ представляет собой G или V; X ₂ представляет собой F или I; X ₃ представляет собой T, K, или R; X ₄ представляет собой F или W; X ₅ представляет собой S или R; X ₆ представляет собой S, R, G, или I; X ₇ представляет собой Y, V, или P; и X ₈ представляет собой M, V, или T	hu1C7.v2-подобный CDR-H1 консенсус_1

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
164	AX ₁ LPX ₂ , при этом X ₁ представляет собой R или K; и X ₂ представляет собой Y или F	hu1C7.v2-подобный CDR-H3 консенсус_1
165	KSSX ₁ SLX ₂ X ₃ SX ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ YLX ₉ , при этом X ₁ представляет собой Q или H; X ₂ представляет собой L, Y, или H; X ₃ представляет собой N, S, или R; X ₄ представляет собой G или R; X ₅ представляет собой N, R, K, или T; X ₆ представляет собой Q, H, или R; X ₇ представляет собой K или Q; X ₈ представляет собой N, H, или D; и X ₉ представляет собой N, T, V	hu1C7.v2-подобный CDR-L1 консенсус_1
166	QX ₁ YX ₂ X ₃ YPX ₄ T, при этом X ₁ представляет собой Q, K, или H; X ₂ представляет собой N, D, или R; X ₃ представляет собой S или T; и X ₄ представляет собой L или M	hu1C7.v2-подобный CDR-L3 консенсус_1
167	QVQLQQPGAELVGPSSVKLSCKASGYTFINYWIDWMKQSPGQGLEWIGNIYPSDSESHYNQKFTDKATLTVDISSTAYLQLSSLTSEDSAVYYCALYSKGYWGQGTSVTVSS	17G2.A1 VH
168	GYTFINYWID	17G2.A1 CDR-H1
169	NIYPSDSESHYNQKFTD	17G2.A1 CDR-H2
170	ALYSKGY	17G2.A1 CDR-H3
171	DVLMTQTPLSLPVTLGDAQASISCRSSQNIVHTNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKLSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHLPFTFGGGTKLEIKR	17G2.A1 VL
172	RSSQNIVHTNGNTYLE	17G2.A1 CDR-L1
173	KLSSRFS	17G2.A1 CDR-L2
174	FQGSHPFT	17G2.A1 CDR-L3
175	GXTFINXXID	17G2.A1-подобный CDR-H1 консенсус
176	XSSXNIVHTXGNTYLE	17G2.A1-подобный CDR-L1 консенсус
177	FXGSHLPXT	17G2.A1-подобный CDR-L3 консенсус

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
178	GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT	17G2.A1 эпитоп (186-205)
179	GEPPKSGDRSGYSSP	17G2.A1 эпитоп (186-200)
180	SGDRSGYSSPGSPGT	17G2.A1 эпитоп (191-205)
181	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc дикого типа человека позиции 231- 447 нумерация по индексу EU
182	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK	Последова- тельность домена CH2 положения 231-340 нумерация по индексу EU
183	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность домена CH3 положения 341-447 нумерация по индексу EU
184	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVGKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVAKSTWQQGWVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.1
185	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTVWVSHYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQQGYVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.2

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
186	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSQYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVEKSDWQQGHVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3
187	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESVGPWALYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVLKSEWQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.4
188	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTVWSKYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.17
189	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWAVYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVPKSTWQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18
190	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVGKYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVPKSTWQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.21
191	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESMGHVWVGKYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSTWQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.25
192	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVFSKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVPKSTWQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.34
193	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWSSYKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35
194	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWSSNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.44

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
195	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVGKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.51
196	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVATKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.1-3
197	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGPVWVHTKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.1-9
198	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVDQKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.2-5
199	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVNQKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.2-19
200	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVNFKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.2-1
201	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVWESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C.18
202	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWVWESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C.18
203	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVYVWESLGHVWAVYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C.18

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
213	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.19
214	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20
215	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21
216	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.22
217	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23
218	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24
219	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.N1 63
220	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSSYQTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.K1 65Q
221	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYQTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.N1 63. K165Q

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
222	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 1
223	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 2
224	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTREEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 3
225	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTGEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 4
226	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTREEWQQGFVFSCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 5
227	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQQGFVFSCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 6
228	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTREEWQQGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 7
229	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTREEWQQGFVFTCGVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 8
230	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTIEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTREEWQQGFVFECWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 9

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
231	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTREETWQQGFVFKCWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 10
232	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTPEEWQQGFVFKCWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 11
233	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTREETWQQGFVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 12
234	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTGEEWQQGFVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 13
235	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTREETWQQGFVFTCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 14
236	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTGEEWQQGFVFTCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 15
237	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTREETWQQGFVFTCGVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 16
238	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQQGFVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17
239	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQQGFVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 18

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
240	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1
241	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWASYSKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 2
242	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWVSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 3
243	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 4
244	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWASYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 5
245	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWVSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 6
246	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. a.1
247	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWASYSKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. a.2
248	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWVSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. a.3

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
249	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. а.4
250	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESFGTEWASYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. а.5
251	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESFGTEWVSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. а.6
252	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWWSNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1
253	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2
254	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3
255	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4
256	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 5
257	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 6

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
258	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24. 1
259	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24. 2
260	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24. 3
261	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24. 4
262	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24. 5
263	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24. 6
264	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESFSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL SKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.1
265	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYSGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2
266	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYSGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.3

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
267	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.4
268	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESFGTEWASYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.5
269	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESFGTEWVSYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.6
270	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKSEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.N3 90
271	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутацией выступа
272	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа и LALA
273	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа и YTE
274	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа, LALA и YTE
275	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWVWESYGTEWSSYKTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
276	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия и LALA
277	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия и YTE
278	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия, LALA и YTE
279	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc с мутациями отверстия
280	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc с мутациями отверстия и LALA
281	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc с мутациями отверстия и YTE
282	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc с мутациями отверстия, LALA и YTE
283	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc с мутацией выступа
284	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последова- тельность Fc с мутациями выступа и LALA

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
285	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа и YTE
286	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа, LALA и YTE
287	EPKSCDKTHTCPPCP	Амионкислотная последовательность шарнира IgG1 человека.
288	MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNHSHVEMKLAVD EEENADNNTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLYG CKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLS EKLDSTDFGTIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREF KLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGY VAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKIT FAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFSGHAHLGTGD PYTPGPFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFNGMEGDC PSDWKTDSTCRMVTSSESKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVKGFVE PDHYVVVGAQRDAWGPGAAGSGVGTALLKLAQMFSDMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFGSGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINL DKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSN WASKVEKLTLDNAAFPFLAYS GIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMD TYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYN SQLLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTD FGNAEKTDRFVMKKNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFVW GSGSHTLPALLENLKLKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAA NALSGDVWDIDNEF	Белок 1 рецептора трансферина человека (TFR1)
289	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFDYVTTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYGFHDLSPGK	Клон CH3B.1
290	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFDMVTTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYGFHDLSPGK	Клон CH3B.2

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
291	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFEYVTTLPSSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSPGK	Клон CH3B.3
292	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFEMVTTLPSSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSPGK	Клон CH3B.4
293	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFELVTTLPSSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSPGK	Клон CH3B.5
294	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFI WYVDGVDVRYEWQLPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK	Клон CH2A2.1
295	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVGF VWYVDGVPVSWEWYWPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK	Клон CH2A2.2
296	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF DWYVDGVMVRREWHRPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK	Клон CH2A2.3
297	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVSF EWYVDGVPVRWEWQWPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK	Клон CH2A2.4
298	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVAF TWYVDGVPVRWEWQNPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK	Клон CH2A2.5
299	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTPPWEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK	Клон CH2C.1

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
300	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPPSPWEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.2
301	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTPPWEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.3
302	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDFRGGPPWEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYHDYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.4
303	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTPPWEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.5
304	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSVPPRMVKF NWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.1
305	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSVPPWMVK FNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.2
306	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDMWEYVK FNWYVDGVEVHNAKTKPWVKQLNSTWRVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.3
307	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDDWTVVK FNWYVDGVEVHNAKTKPWIAQPNSTWRVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.4
308	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDDWEWVK FNWYVDGVEVHNAKTKPWKLQLNSTWRVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.5

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
309	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPWVW FYWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCSVNNIALWWSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.1
310	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPVVGF RWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCRVSNSALTWKIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.2
311	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPVVGF RWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCRVSNSALS WRIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.3
312	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPIVGF RWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCRVSNSALRWRIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.4
313	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPAVGF EWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCQVFNWALDWVIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.5
314	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSA KNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKT H	1C7 VH+CH1 последовательность
315	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSED LAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASV VCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ch1C7.LC
316	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSA KNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.L ALAPG.hole

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
317	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21.L ALAPG.knob
318	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутацией выступа
319	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями выступа и LALA
320	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями выступа и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
321	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LSDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями выступа, LALA и YTE
322	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LSDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
323	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LSDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями отверстия
324	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LSDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями отверстия и LALA

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
325	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями отверстия и LALAPG
326	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPVL DSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями отверстия и YTE
327	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями отверстия, LALA и YTE
328	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21 с мутациями отверстия , LALAPG и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
329	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями отверстия
330	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями отверстия и LALA
331	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями отверстия и YTE
332	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями отверстия, LALA и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
333	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последова- тельность с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
334	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последова- тельность с мутацией выступа
335	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последова- тельность с мутациями выступа и LALA
336	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.Fc последова- тельность с мутациями выступа и LALAPG

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
337	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями выступа и YTE
338	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями выступа, LALA и YTE
339	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	ch1C7.HC.Fc последовательность с мутациями выступа, LALAPG и YTE
340	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.8 (Клон CH3C.35.20 с мутациями YTE и LALAPG)
341	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.9 (Клон CH3C.35.21 с мутациями YTE и LALAPG)

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
342	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутацией выступа
343	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа и LALA
344	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа и LALAPG
345	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа и YTE
346	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа, LALA и YTE
347	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
348	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL SKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия
349	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGDSFFL SKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия и LALA

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
350	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия и LALAPG
351	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия и YTE
352	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия, LALA и YTE
353	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
354	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутацией выступа
355	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа и LALA
356	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа и LALAPG
357	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
358	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа, LALA и YTE
359	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
360	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия
361	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия и LALA
362	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия и LALAPG
363	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия и YTE
364	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия, LALA и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
365	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
366	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутацией выступа
367	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа и LALA
368	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа и LALAPG
369	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа и YTE
370	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа, LALA и YTE
371	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
372	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями отверстия

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
373	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями отверстия и LALA
374	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями отверстия и LALAPG
375	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями отверстия и YTE
376	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями отверстия, LALA и YTE
377	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
378	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутацией выступа
379	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа и LALA
380	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа и LALAPG

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
381	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями выступа и YTE
382	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями выступа, LALA и YTE
383	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
384	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями отверстия
385	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями отверстия и LALA
386	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями отверстия и LALAPG
387	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями отверстия и YTE
388	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3С.35.23. 4 с мутациями отверстия, LALA и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
389	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
390	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутацией выступа
391	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа и LALA
392	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа и LALAPG
393	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа и YTE
394	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа, LALA и YTE
395	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
396	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями отверстия

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
397	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.17.2 с мутациями отверстия и LALA
398	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.17.2 с мутациями отверстия и LALAPG
399	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.17.2 с мутациями отверстия и YTE
400	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.17.2 с мутациями отверстия, LALA и YTE
401	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.17.2 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
402	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутацией выступа
403	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа и LALA
404	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа и LALAPG

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
405	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа и YTE
406	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа, LALA и YTE
407	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
408	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия
409	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия и LALA
410	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия и LALAPG
411	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия и YTE
412	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия, LALA и YTE
413	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия , LALAPG и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
414	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.20.1
415	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.23.2
416	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.23.3
417	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL LSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.23.4

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
418	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPPVLD DSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.21. 17.2
419	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPEK RLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDSAKNTLYLQMSSL RSEDALYYCARLPYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPPVLD DSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	ch1C7.HC.C H3C.35.23
420	GFTFSRVGVS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1-1
421	GFKFSSVGVS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1-2
422	GFKFSQVGVS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1-3
423	GFKFSMVGVS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1-4
424	GFKFSRYGVS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1-5

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
425	GFKFSRVGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_1-6
426	GFTFSSVGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-1
427	GFTFSMVGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-2
428	GFTFSQVGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-3
429	GFTFSLVGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-4
430	GFTFSKVGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-5
431	GFTFSRYGTS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-6
432	GFTFSRVGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_2-7
433	GFTFSGPGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_4-1

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
434	GFQFSGPGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_4-2
435	GFMFSGPGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_4-3
436	GFRFSSPGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_4-4
437	GFRFSGYGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H1_4-5
438	SISGEGGSYIHYADSVK	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H2_1
439	SISGTGGSYIHYADSVK	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H2_2
440	SISGSGGSYIHYADSVK	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H2_3
441	SISGDAGSYIHYADSVK	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H2_4
442	SISGDGGSYIHYASSVK	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H2_5

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
443	SISGDGGSYIHYADAVK	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-H2_6
444	KSSQSLLYSGNQKNYLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_4
445	KSSQSLLSSGNQKNYLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_5
446	KSSQSLLQSGNQKNYLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_6
447	KSSQSLLNAGNQKNYLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_7
448	KSSQSLVRSQTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-1
449	KSSQSLLRSQTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-2
450	KSSQSLHYSQTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-3 hu1C7.v2-1 CDR-L1

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
451	KSSQSLHNSGTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-4
452	KSSQSLHMSGTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-5
453	KSSQSLHQSGTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-6
454	KSSQSLHKSGTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-7
455	KSSQSLHLSGTQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-8
456	KSSQSLHRSGNQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-9
457	KSSQSLHRSGTQKNYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-10
458	KSSQSLHRSGTQKDYLA	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-11

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
459	KSSQSLLYSGNQKDYL V	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L1_3-12 hu1C7.v2-2 CDR-L1
460	QYYYSYPLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_5
461	QYSSYPLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_6 hu1C7.v2-1 CDR-L3 hu1C7.v2-2 CDR-L3
462	QYNA YPLT	Вариант с созревшей афинностью hu1C7.v2 CDR-L3_7
463	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHYSGTQKDYL V WYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYSSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7.v2-1 VL 1C7_Lv8
464	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSGNQKDYL V WYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYSSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7.v2-2 VL
465	GFX ₁ FSX ₂ X ₃ GX ₄ S, при этом X ₁ представляет собой T, K, R, Q, или M; X ₂ представляет собой S, R, Q, M, L, K, G, или S; X ₃ представляет собой Y, V, или P; и X ₄ представляет собой M, V, или T	hu1C7.v2-подобный CDR-H1 консенсус_2
466	SISGX ₁ X ₂ GSYIH YAX ₃ X ₄ VK, при этом X ₁ представляет собой D, E, T, или S; X ₂ представляет собой G или A; X ₃ представляет собой D или S; и X ₄ представляет собой S или A	hu1C7.v2-подобный CDR-H2 консенсус_1
467	KSSQSLX ₁ X ₂ X ₃ GX ₄ QKX ₅ Y LX ₆ , при этом X ₁ представляет собой L, H, или V; X ₂ представляет собой N, Y, S, Q, R, M, K, или L; X ₃ представляет собой S или A; X ₄ представляет собой T или N; X ₅ представляет собой N или D; X ₆ представляет собой T, V, или A	hu1C7.v2-подобный CDR-L1 консенсус_2

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
468	QQYX ₁ X ₂ YPLT, при этом X ₁ представляет собой N, Y, или S; X ₂ представляет собой S или A	hu1C7.v2-подобный CDR-L3 консенсус_2
469	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1.1
470	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1
471	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1
472	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.S41 3
473	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3.1
474	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.N3 90.1
475	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 6.1
476	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа и LALAPG

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
477	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
478	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия и LALAPG
479	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
480	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутацией выступа
481	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа и LALA
482	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа и LALAPG
483	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа и YTE
484	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа, LALA и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
485	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
486	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями отверстия
487	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями отверстия и LALA
488	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями отверстия и LALAPG
489	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями отверстия и YTE
490	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями отверстия, LALA и YTE
491	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE
492	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутацией выступа

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
493	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа и LALA
494	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа и LALAPG
495	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа и YTE
496	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа, LALA и YTE
497	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
498	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия
499	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия и LALA
500	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия и LALAPG

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
501	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKSEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия и YTE
502	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKSEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия, LALA и YTE
503	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKSEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия , LALAPG и YTE
504	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутацией выступа
505	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа и LALA
506	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа и LALAPG
507	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа и YTE
508	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа, LALA и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
509	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа, LALAPG и YTE
510	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия
511	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия и LALA
512	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия и LALAPG
513	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия и YTE
514	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия, LALA и YTE
515	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия, LALAPG и YTE

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
516	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями M198L и N204S
517	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа и M198L и N204S
518	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
519	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
520	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия, M198L и N204S
521	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
522	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVTKKEEWQQGFVFSVSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
523	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями M198L и N204S
524	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа и M198L и N204S
525	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
526	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
527	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия, M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
528	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
529	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVTKKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
530	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями M198L и N204S
531	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа и M198L и N204S
532	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
533	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
534	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGDSFFL VSKLTVTKKEEWQQGFVFSVLSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями отверстия, M198L и N204S
535	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGDSFFL VSKLTVTKKEEWQQGFVFSVLSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
536	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPVLDSGDSFFL VSKLTVTKKEEWQQGFVFSVLSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 3 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
537	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSVLSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями M198L и N204S
538	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSVLSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями выступа и M198L и N204S
539	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSVLSLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
540	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
541	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями отверстия, M198L и N204S
542	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
543	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 4 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
544	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями M198L и N204S
545	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа и M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
546	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
547	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
548	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями отверстия, M198L и N204S
549	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
550	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
551	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
552	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа, M198L и N204S
553	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
554	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
555	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия, M198L и N204S
556	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
557	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
558	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
559	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWWEWYSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа и M198L и N204S
560	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWWEWYSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
561	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVWWEWYSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVTKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
562	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWYSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия, M198L и N204S
563	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWYSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
564	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWYSGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVTKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
565	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFL SKLTVSKEEWQQGFVFSFVLSHLSYHTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
566	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALSHYHTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями выступа и M198L и N204S</p>
567	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALSHYHTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S</p>
568	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALSHYHTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S</p>
569	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGGSFFLV SKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALSHYHTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями отверстия, M198L и N204S</p>
570	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGGSFFLV SKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALSHYHTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S</p>
571	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPVLDSGGSFFLV SKLTVSKEEWQGGFVFSCSVLHEALSHYHTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.20. 1.1 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S</p>

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
572	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями M198L и N204S</p>
573	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа и M198L и N204S</p>
574	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S</p>
575	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S</p>
576	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия, M198L и N204S</p>
577	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVSKSEWQGGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</p>	<p>Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S</p>

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
578	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSGDGSFFL VSKLTVSKSEWQQGFVFSCSVLHEALSHYDQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 2.1 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
579	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSGDGSFFLY SKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYDQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями M198L и N204S
580	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSGDGSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYDQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа и M198L и N204S
581	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSGDGSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYDQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
582	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSGDGSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYDQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S
583	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSGDGSFFL VSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYDQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями отверстия, M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
584	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.1.1 с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
585	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVLHEALSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.1.1 с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
586	GFTFSQVGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7 CDR-H1_HC v2
587	GFKFSGPGMS	Вариант с созревшей афинностью hu1C7 CDR-H1_HC v5
588	SISGDGGSYIHYADSVKG	1C7 CDR-H2
589	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRVGTSWVRQAPGKGLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARLPYWGQGTLVTVSS	hu1C7_VH_1
590	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSVGTSWVRQAPGKGLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARLPYWGQGTLVTVSS	hu1C7_VH_2
591	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMVGTSWVRQAPGKGLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPYWGQGTLVTVSS	hu1C7_VH_3
592	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQVGTSWVRQAPGKGLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPYWGQGTLVTVSS	hu1C7_VH_4
593	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLVGTSWVRQAPGKGLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARLPYWGQGTLVTVSS	hu1C7_VH_5
594	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKVGTSWVRQAPGKGLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPYWGQGTLVTVSS	hu1C7_VH_6

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
595	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRVGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_7
596	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFSGPGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_8
597	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRPGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_9
598	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFQFSGPGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_10
599	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSGPGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_11
600	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFSSPGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_12
601	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFSGYGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_13
602	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQVGMWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_14
603	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFKFSGPGMSWVRQAPGK GLEWVASISGDGGSYIHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLPYWGQGTLLTVSS	hu1C7_VH_15
604	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHRSQTQKDYLWVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7_VL_1
605	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLVRSQTQKDYLWVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7_VL_2
606	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLRSGTQKDYLWVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7_VL_3
607	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHYSQTQKDYLWVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7_VL_4
608	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHNSQTQKDYLWVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7_VL_5
609	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHMSGTQKDYLWVYQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	hu1C7_VL_6

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
610	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHQSGTQKDYL VVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_7
611	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHKSQTQKDYL VVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_8
612	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHLSGTQKDYL VVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_9
613	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHRSGNQKDYL VVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_10
614	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHRSGTQKNYL VVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_11
615	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHRSGTQKDYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYNSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_12
616	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHRSGTQKDYL VVYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYSSYPLTFGQGGTKVEIK	hu1C7_VL_13
617	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ GX ₈ S, при этом X ₁ представляет собой G или V; X ₂ представляет собой F или I; X ₃ представляет собой T, K, R, Q, или M; X ₄ представляет собой F или W; X ₅ представляет собой S или R; X ₆ представляет собой S, R, G, I, Q, M, L, или K; X ₇ представляет собой Y, V, или P; и X ₈ представляет собой M, V, или T	hu1C7.v2-подобный CDR-H1 консенсус_3
618	KSSX ₁ SLX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ Y LX ₁₀ , при этом X ₁ представляет собой Q или H; X ₂ представляет собой L, Y, H, или V; X ₃ представляет собой N, S, R, Y, Q, M, K, или L; X ₄ представляет собой S или A; X ₅ представляет собой G или R; X ₆ представляет собой N, R, K, или T; X ₇ представляет собой Q, H, или R; X ₈ представляет собой K или Q; X ₉ представляет собой N, H, или D; и X ₁₀ представляет собой T, A, или V	hu1C7.v2-подобный CDR-L1 консенсус_3
619	QX ₁ YX ₂ X ₃ Y PX ₄ T, при этом X ₁ представляет собой Q, K, или H; X ₂ представляет собой N, D, R, Y, или S; X ₃ представляет собой S, T, или A; и X ₄ представляет собой L или M	hu1C7.v2-подобный CDR-L3 консенсус_3
620	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ , при этом X ₁ представляет собой G, V, или R; X ₂ представляет собой F или I; X ₃ представляет собой T, K, R, Q, M, или N; X ₄ представляет собой F, W, или I; X ₅ представляет собой S, R, E, или K; X ₆ представляет собой S, R, G, I, Q, M, L, K, или D; X ₇ представляет собой Y, V, P, или D; X ₈ представляет собой G или Y; X ₉ представляет собой M, V, или T; и X ₁₀ представляет собой S или H	hu1C7.v2-подобный CDR-H1 консенсус_4

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
621	SISGX ₁ X ₂ GSYIX ₃ YAX ₄ X ₅ VK, при этом X ₁ представляет собой D, E, T, или S; X ₂ представляет собой G или A; X ₃ представляет собой H или R; X ₄ представляет собой D или S; и X ₅ представляет собой S или A	hu1C7.v2-подобный CDR-H2 консенсус_2
622	X ₁ X ₂ LX ₃ X ₄ , при этом X ₁ представляет собой A, T, или N; X ₂ представляет собой R, K, или T; X ₃ представляет собой P или R; и X ₄ представляет собой Y или F	hu1C7.v2-подобный CDR-H3 консенсус_2
623	X ₁ X ₂ SX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ , при этом X ₁ представляет собой S, W, R, или L; X ₂ представляет собой A, M, или V; X ₃ представляет собой Y, T, F, N, или K; X ₄ представляет собой R, L, или K; X ₅ представляет собой Y, H, A, или E; и X ₆ представляет собой S или T	hu1C7.v2-подобный CDR-L2 консенсус_1
624	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ PX ₇ T, при этом X ₁ представляет собой Q, A, V, или P; X ₂ представляет собой Q, K, H, или L; X ₃ представляет собой Y, M, G, или S; X ₄ представляет собой N, D, R, Y, S, L, или T; X ₅ представляет собой S, T, A, E, или H; X ₆ представляет собой Y, R, F, или D; и X ₇ представляет собой L, M, или Y	hu1C7.v2-подобный CDR-L3 консенсус_4
625	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями M198L и N204S
626	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа и M198L и N204S
627	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа, LALA, M198L и N204S
628	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа, LALAPG, M198L и N204S

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
629	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями отверстия, M198L и N204S
630	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями отверстия, LALA, M198L и N204S
631	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями отверстия, LALAPG, M198L и N204S
632	AAGHV	Часть эпитопа Тау TPSLEDEAA GHVTQA
633	WASX ₁ RX ₂ S, при этом X ₁ представляет собой T или Y и X ₂ представляет собой E или Y	Легкая цепь CDR2
634	QQYX ₁ X ₂ YPLT, при этом X ₁ представляет собой N или S и X ₂ представляет собой S или T	Легкая цепь CDR3
635	YxTEWSS	Консенсусная последовательность
636	TxxExxxxxF	Консенсусная последовательность

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с белком Тау человека и распознают эпитоп в пределах остатков 111-125 SEQ ID NO: 1.

2. Выделенное антитело по п. 1, содержащее одну или большее количество областей, определяющих комплементарность (CDR), выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 22 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 23 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 26 и 42 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 26 и 42;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51.

3. Выделенное антитело по п. 2, содержащее один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ

ID NO: 23;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ

ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26 и 42;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 27, 43 и 50; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 44, 46 и 51.

4. Выделенное антитело по п. 3, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23; а также

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24.

5. Выделенное антитело по п. 3, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 26;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

6. Выделенное антитело по п. 3, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 26, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

7. Выделенное антитело по п. 3, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 42;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 43; а также

(с) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 44.

8. Выделенное антитело по п. 3, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 42, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 43, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 44.

9. Выделенное антитело по п. 3, содержащее:

(а) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 42;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 43; а также

(с) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 46.

10. Выделенное антитело по п. 3, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 42, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 43, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 46.

11. Выделенное антитело по п. 1, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 21 и 40.

12. Выделенное антитело по п. 1, содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% с любой из SEQ ID NO: 25, 41 и 45.

13. Выделенное антитело по п. 1, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 21, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 25.

14. Выделенное антитело по п. 1, содержащее переменную область тяжелой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 40, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 41.

15. Выделенное антитело по п. 1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 40, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 45.

16. Выделенное антитело по п. 1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 21 и 40.

17. Выделенное антитело по п. 1, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% с любой из SEQ ID NO: 25, 41 и 45.

18. Выделенное антитело по п. 1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 21, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 25.

19. Выделенное антитело по п. 1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 40, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 41.

20. Выделенное антитело по п. 1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 40, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 45.

21. Выделенное антитело по п. 1, содержащее одну или большее количество областей, определяющих комплементарность, (CDR) выбранных из группы, состоящей из:

(а) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620 или имеющей до двух аминокислотных замен

относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой одной из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 24, 155 и 622 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой одной из SEQ ID NO: 24, 155 и 622;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 27 и 623 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 27 и 623; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624.

22. Выделенное антитело по п. 21, содержащее один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 24, 155 и 622;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27 и 623; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624.

23. Выделенное антитело по п. 22, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 22, 150-154, 420-437, 586, 587, 617 и 620;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23, 438-443, 588 и 621; а также

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 24, 155 и 622.

24. Выделенное антитело по п. 22, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 26, 156-158, 444-459 и 618;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27 и 623; а также

(c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28, 159-162, 460-462, 619 и 624.

25. Выделенное антитело по п. 22, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ. ID NO: 24, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 450, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

26. Выделенное антитело по п. 22, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 22, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ. ID NO: 24, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 459, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

27. Выделенное антитело по п. 22, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 151, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой

37. Выделенное антитело по п. 22, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 153, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 155, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

38. Выделенное антитело по п. 22, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 154, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 23, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 155, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

39. Выделенное антитело по любому из п. 1 и 4-6, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 145-148.

40. Выделенное антитело по любому из пп. 1, 4-6 и 39, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 149.

41. Выделенное антитело по любому из пп. 1 и 4-6, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 145, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 149.

42. Выделенное антитело по любому из пп. 1 и 4-6, отличающееся тем, что оно содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 146, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 149.

43. Выделенное антитело по любому из пп. 1 и 4-6, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по

меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 147, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 149.

44. Выделенное антитело по любому из пп. 1 и 4-6, отличающееся тем, что содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности из SEQ ID NO: 148, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 149.

45. Выделенное антитело по п. 1 или п. 25, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 146, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 463.

46. Выделенное антитело по п. 1 или п. 26, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 146, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 464.

47. Выделенное антитело по п. 1, содержащее одну или большее количество областей, определяющих комплементарность, (CDR) выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 23 и 588 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO 23 и 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 24 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности

последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 27 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 28 и 461 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO 28 и 461

48. Выделенное антитело по п. 47, содержащее один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

49. Выделенное антитело по п. 48, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 588; а также

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24.

50. Выделенное антитело по п. 48, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

51. Выделенное антитело по п. 48, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 151, 153, 426-430, 432-437, 586 и 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 23 и 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 158 и 448-458;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 28 и 461.

52. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с белком Тау человека и распознают эпитоп в пределах остатков 251-270 и/или остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

53. Выделенное антитело по п. 52, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть распознают эпитоп в пределах остатков 251-270 SEQ ID NO: 1 и распознает эпитоп в пределах остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

54. Выделенное антитело по п. 52 или п. 53, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть распознают эпитоп в пределах остатков 256-270 SEQ ID NO: 1.

55. Выделенное антитело по п. 52 или п. 53, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть распознают эпитоп, содержащий последовательность SKIGS в пределах остатков 251-270 и/или остатков 346-360 SEQ ID NO: 1.

56. Выделенное антитело по п. 52, содержащее один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 9, 17 и 47 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной

последовательности любой SEQ ID NO: 9, 17 и 47;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 10 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 10;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислоты последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 13 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 13;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 14 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 14; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 15, 20 и 49 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой SEQ ID NO: 15, 20 и 49.

57. Выделенное антитело по п. 52, содержащее один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 9, 17 и 47;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 10;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 18, 30, 33 и 48;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 13;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 14; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 15, 20 и 49.

58. Выделенное антитело по п. 57, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 9;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 10; а также

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 11.

59. Выделенное антитело по п. 57, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 13;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 14; а также

(c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 15.

60. Выделенное антитело по п. 57, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 9, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 10, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 11, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 13, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 14, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 15.

61. Выделенное антитело по п. 57, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 17;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 10; а также

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 18.

62. Выделенное антитело по п. 57, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 13;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 14; а также

(c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 20.

ID NO: 20.

68. Выделенное антитело по п. 52, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% с любой из SEQ ID NO: 8, 16, 29 и 32.

69. Выделенное антитело по п. 52, содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% с любой из SEQ ID NO: 12, 19, 31 и 34.

70. Выделенное антитело по п. 52, отличающееся тем, что содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность последовательности, по меньшей мере, 90% с любой из SEQ ID NO: 8, 16, 29 и 32, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с любым из SEQ ID NO: 12, 19, 31 и 34.

71. Выделенное антитело по п. 52, отличающееся тем, что содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 8, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 12.

72. Выделенное антитело по п. 52, отличающееся тем, что содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 19.

73. Выделенное антитело по п. 52, отличающееся тем, что содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 29, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 31.

74. Выделенное антитело по п. 52, отличающееся тем, что содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 34.

75. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с белком Тау человека и распознают эпитоп в пределах

остатков 186-205 SEQ ID NO: 1.

76. Выделенное антитело по п. 75, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть распознают эпитоп в пределах остатков 186-200 или остатков 191-205 SEQ ID NO: 1.

77. Выделенное антитело по пп. 75 или 76, содержащее одну или большее количество областей, определяющих комплементарность, (CDR) выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 168 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 168;

(b) CDR2 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 169 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 169;

(c) CDR3 тяжелой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 170 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 170;

(d) CDR1 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 172 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 172;

(e) CDR2 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 173 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 173; а также

(f) CDR3 легкой цепи, имеющей, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 174 или имеющей вплоть до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 174.

78. Выделенное антитело по п. 77, содержащее один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 168;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 169;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 170;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 172;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 173; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 174.

79. Выделенное антитело по п. 78, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 168;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 169; а также

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 170.

80. Выделенное антитело по п. 78, содержащее:

(a) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 172;

(b) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 173; а также

(c) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 174.

81. Выделенное антитело по п. 78, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 168, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 169, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 170, CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 172, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 173, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 174.

82. Выделенное антитело по п. 75 или п. 76, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательности из SEQ ID NO: 167.

83. Выделенное антитело по п. 75 или п. 76, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 171.

84. Выделенное антитело по п. 75 или п. 76, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 167, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 171.

85. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, которые специфически связываются с белком Тау человека и распознают эпитоп, который является таким же или по существу таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела 19F7.C9 или 24D2.B2.

86. Выделенное антитело по п. 85, отличающееся тем, что указанный эпитоп, который распознается клонами 19F7.C9 или 24D2.B2 антитела, содержит один или большее количество остатков в пределах остатков 50-421 SEQ ID NO: 1.

87. Выделенное антитело по п. 85 или п. 86, отличающееся тем, что указанный эпитоп, который распознается клонами 19F7.C9 или 24D2.B2 антитела, находится в пределах остатков 50-421 SEQ ID NO: 1.

88. Выделенное антитело по любому из пп. 1-87, отличающееся тем, что указанное антитело содержит первый Fc-полипептид и, необязательно, второй Fc-полипептид.

89. Выделенное антитело по п. 88, отличающееся тем, что указанное антитело содержит первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид.

90. Выделенное антитело по п. 88 или п. 89, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид.

91. Выделенное антитело по любому из пп. 1-87, отличающееся тем, что указанное антитело содержит:

(a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую первую вариабельную область, которая специфически связывается с белком Тау человека, причем первая антигенсвязывающая часть содержит (i) первую тяжелую цепь, содержащую первый Fc-полипептид, и (ii) первую легкую цепь; а также

(b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую вторую вариабельную область, которая специфически связывается с белком Тау человека, причем вторая антигенсвязывающая часть содержит (i) вторую тяжелую цепь, содержащую второй Fc-полипептид, и (ii) вторую легкую цепь, причем первый Fc-полипептид и второй Fc-

полипептид образуют Fc-димер.

92. Выделенное антитело по п. 91, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид, и/или второй Fc-полипептид представляет собой модифицированный Fc-полипептид.

93. Выделенное антитело по п. 91, отличающееся тем, что первая и вторая вариабельные области распознают один и тот же эпитоп в белке Тау человека.

94. Выделенное антитело по п. 91, отличающееся тем, что первая и вторая вариабельные области распознают разные эпитопы в белке Тау человека.

95. Выделенное антитело по любому из пп. 90-94, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид, каждый, содержат модификации, которые способствуют гетеродимеризации.

96. Выделенное антитело по п. 95, отличающееся тем, что один из Fc-полипептидов имеет замену T366W, а другой Fc-полипептид имеет замены T366S, L368A и Y407V согласно нумерации EU.

97. Выделенное антитело по любому из пп. 90-96, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат нативный сайт связывания FcRn.

98. Выделенное антитело по любому из пп. 90-96, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат модификацию, которая изменяет связывание FcRn.

99. Выделенное антитело по любому из пп. 90-98, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и второй Fc-полипептид не имеют эффекторной функции.

100. Выделенное антитело по любому из пп. 90-98, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат модификацию, которая ослабляет эффекторную функцию.

101. Выделенное антитело по п. 100, отличающееся тем, что модификация, которая ослабляет эффекторную функцию, включает замены Ala в положении 234 и Ala в положении 235 согласно нумерации EU.

102. Выделенное антитело по любому из пп. 90-101, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат аминокислотные замены относительно нативной последовательности Fc, которые увеличивают период полужизни в сыворотке.

103. Выделенное антитело по п. 102, отличающееся тем, что аминокислотные замены включают замены Trp в положении 252, Thr в положении 254 и Glu в положении 256 согласно нумерации EU.

104. Выделенное антитело по п. 102, отличающееся тем, что аминокислотные

замены включают замены Leu в положении 428 и Ser в положении 434 согласно нумерации EU.

105. Выделенное антитело по п. 102, отличающееся тем, что аминокислотные замены включают замену Ser или Ala в положении 434 согласно нумерации EU.

106. Выделенное антитело по любому из пп. 90-103, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид специфически связываются с рецептором трансферрина.

107. Выделенное антитело по п. 106, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат, по меньшей мере, два замещения в положениях, выбранных из группы, состоящей из 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 и 421, согласно нумерации EU.

108. Выделенное антитело по п. 107, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат замены, по меньшей мере, в трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или девяти позициях.

109. Выделенное антитело по п. 107 или п. 108, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид дополнительно содержат одну, две, три или четыре замены в положениях, включающих 380, 391, 392 и 415 согласно нумерации EU.

110. Выделенное антитело по любому из пп. 107-109, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид дополнительно содержат одну, две или три замены в положениях, включающих 414, 424 и 426, согласно нумерации EU.

111. Выделенное антитело по любому из пп. 107-110, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат Trp в положении 388.

112. Выделенное антитело по любому из пп. 107-111, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат ароматическую аминокислоту в положении 421.

113. Выделенное антитело по п. 112, отличающееся тем, что ароматическая аминокислота в положении 421 представляет собой Trp или Phe.

114. Выделенное антитело по любому из пп. 107-113, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат, по меньшей мере, одно положение, выбранное из следующего: положение 380, представляющее собой Trp, Leu или Glu; положение 384, представляющее собой Trp или Phe; положение 386, представляющее собой Thr; положение 387, представляющее собой Glu; положение 388, представляющее собой Trp; положение 389, представляющее собой Ser, Ala, Val или Asn; положение 390, представляющее собой Ser или Asn; положение 413, представляющее собой Thr или Ser; положение 415, представляющее собой Glu или Ser; положение 416,

представляющее собой Glu; и положение 421, представляющее собой Phe.

115. Выделенное антитело по п. 114, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 положений, выбранных из следующего: положение 380, представляющее собой Trp, Leu или Glu; положение 384, представляющее собой Tyr или Phe; положение 386, представляющее собой Thr; положение 387, представляющее собой Glu; положение 388, представляющее собой Trp; положение 389, представляющее собой Ser, Ala, Val или Asn; положение 390, представляющее собой Ser или Asn; положение 413, представляющее собой Thr или Ser; положение 415, представляющее собой Glu или Ser; положение 416, представляющее собой Glu; и положение 421, представляющее собой Phe.

116. Выделенное антитело по п. 115, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид содержат 11 положений следующим образом: положение 380, представляющее собой Trp, Leu или Glu; положение 384, представляющее собой Tyr или Phe; положение 386, представляющее собой Thr; положение 387, представляющее собой Glu; положение 388, представляющее собой Trp; положение 389, представляющее собой Ser, Ala, Val или Asn; положение 390, представляющее собой Ser или Asn; положение 413, представляющее собой Thr или Ser; положение 415, представляющее собой Glu или Ser; положение 416, представляющее собой Glu; и положение 421, представляющее собой Phe.

117. Выделенное антитело по п. 115 или п. 116, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид имеют домен CH3 с идентичностью, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 90% или, по меньшей мере, 95% по отношению к аминокислотам 111-217 любой одной из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475.

118. Выделенное антитело по п. 117, отличающееся тем, что остатки, по меньшей мере, в 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 из положений, соответствующих положениям индекса EU 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 и 426 любой из SEQ ID NO: 214-218, 238, 240-270 и 469-475 не удаляются или не замещаются.

119. Выделенное антитело по любому из пп. 1-90, отличающееся тем, что антитело содержит первый Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 283-286 и 626-628.

120. Выделенное антитело по п. 119, отличающееся тем, что указанное антитело содержит второй Fc-полипептид, имеющий последовательность любой из SEQ ID NO: 279-282 и 629-631.

121. Выделенное антитело по любому из пп. 1-90, отличающееся тем, что антитело

133. Выделенное антитело по любому из пп. 106-132, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид связываются с апикальным доменом рецептора трансферрина.

134. Выделенное антитело по п. 133, отличающееся тем, что связывание антитела или его антигенсвязывающей части с рецептором трансферрина по существу не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина.

135. Выделенное антитело по любому из пп. 88-134, отличающееся тем, что первый Fc-полипептид и/или второй Fc-полипептид имеет идентичность аминокислотной последовательности, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80%, 90%, 92% или 95%, по сравнению с соответствующим Fc-полипептидом дикого типа.

136. Выделенное антитело по п. 135, отличающееся тем, что соответствующий Fc-полипептид дикого типа представляет собой Fc-полипептид IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

137. Выделенное антитело по любому из пп. 106-136, отличающееся тем, что проникновение в мозг антитела или его антигенсвязывающей части, по меньшей мере, в десять раз больше по сравнению с проникновением антитела или его антигенсвязывающей части без модификаций в первом Fc-полипептиде и/или втором Fc-полипептиде, которые приводят к связыванию рецептора трансферрина.

138. Выделенное антитело по любому из пп. 88-128 и пп. 133-137, отличающееся тем, что один из Fc-полипептидов не модифицирован для связывания с рецептором гематоэнцефалического барьера, а другой Fc-полипептид модифицирован для специфического связывания с рецептором трансферрина.

139. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащие один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ

ID NO: 28.

140. Выделенное антитело по п. 139, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

141. Выделенное антитело по п. 139 или п. 140, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности SEQ ID NO: 604.

142. Выделенное антитело по п. 141, отличающееся тем, что оно содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 604.

143. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащие один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

144. Выделенное антитело по п. 143, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

145. Выделенное антитело по п. 144, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 616.

146. Выделенное антитело по п. 145, отличающееся тем, что оно содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 616.

147. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащие один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ

ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

148. Выделенное антитело по п. 147, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 586;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

149. Выделенное антитело по п. 147, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 463.

150. Выделенное антитело по п. 149, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 602, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 463.

151. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащие один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

152. Выделенное антитело по п. 151, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 28.

153. Выделенное антитело по п. 151, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 603, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 604.

154. Выделенное антитело по п. 153, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603 и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 604.

155. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащие один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ

ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

156. Выделенное антитело по п. 155, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 158;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

157. Выделенное антитело по п. 155, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 603, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 616.

158. Выделенное антитело по п. 157, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 616.

159. Выделенное антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащие один или большее количество CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

160. Выделенное антитело по п. 159, содержащее:

(a) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 587;

(b) CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 588;

(c) CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 24;

(d) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 450;

(e) CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 27; а также

(f) CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 461.

161. Выделенное антитело по п. 159, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 603, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая имеет, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 463.

162. Выделенное антитело по п. 161, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 603, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 463.

163. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 342-353 и 516-522.

164. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 354-365 и 523-529.

165. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что

выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 366-377 и 530-536.

166. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 378-389 и 537-543.

167. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 390-401 и 544-550.

168. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 402-413 и 551-557.

169. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 271-278, 476-479 и 558-564.

170. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, причем выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 480-491 и 565-571.

171. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 492-503 и 572-578.

172. Выделенное антитело по любому из пп. 139-162, отличающееся тем, что выделенное антитело содержит модифицированный Fc-полипептид, содержащий последовательность любой из SEQ ID NO: 504-515 и 579-585.

173. Выделенное антитело по любому из пп. 163-192, отличающееся тем, что модифицированный Fc-полипептид слит с вариабельной областью тяжелой цепи выделенного антитела.

174. Выделенное антитело по любому из пп. 163-172, отличающееся тем, что модифицированный Fc-полипептид связывается с апикальным доменом рецептора трансферрина.

175. Выделенное антитело по п. 174, отличающееся тем, что связывание антитела или его антигенсвязывающей части с рецептором трансферрина по существу не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина.

176. Выделенное антитело по любому из пп. 163-175, отличающееся тем, что модифицированный Fc-полипептид имеет идентичность аминокислотной последовательности, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80%, 90%, 92% или

95% по сравнению с соответствующим Fc-полипептидом дикого типа.

177. Выделенное антитело по п. 176, отличающееся тем, что соответствующий Fc-полипептид дикого типа представляет собой Fc-полипептид IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

178. Выделенное антитело по любому из пп. 163-177, отличающееся тем, что проникновение в мозг антитела или его антигенсвязывающей части, по меньшей мере, в десять раз больше по сравнению с проникновением антитела или его антигенсвязывающей части без модифицированного Fc-полипептида который обеспечивает связывание рецептора трансферрина.

179. Выделенное антитело по любому из пп. 1-178, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связываются с белком Тау человека с аффинностью связывания менее чем около 50 нМ.

180. Выделенное антитело по п. 179, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связывается с белком Тау человека с аффинностью связывания от около 1 до около 50 нМ.

181. Выделенное антитело по п. 1-180, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связываются с фосфорилированным белком Тау человека и/или нефосфорилированным белком Тау человека.

182. Выделенное антитело по любому из пп. 1-181, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связываются как с фосфорилированным белком Тау человека, так и с нефосфорилированным белком Тау человека.

183. Выделенное антитело по любому из пп. 1-182, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связываются с двумя или более изоформами белка Тау человека, выбранными из группы, состоящей из 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R и 0N3R.

184. Выделенное антитело по п. 183, отличающееся тем, что антитело или его антигенсвязывающая часть специфически связываются со всеми изоформами белка Тау человека.

185. Выделенное антитело по любому из пп. 1-184, отличающееся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающая часть проявляют перекрестную реактивность с белком Тау обезьяны яванского макака (*Сynomolgus*) и/или с белком Тау мыши.

186. Выделенное антитело по любому из пп. 1-185, отличающееся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело.

187. Выделенное антитело по любому из пп. 1-185, отличающееся тем, что антитело представляет собой химерное антитело.

188. Выделенное антитело по любому из пп. 1-185, отличающееся тем, что антитело представляет собой гуманизированное антитело.

189. Выделенное антитело по любому из пп. 1-185, отличающееся тем, что антитело является полностью человеческим антителом.

190. Выделенное антитело по любому из пп. 1-189, отличающееся тем, что антигенсвязывающая часть представляет собой Fab, F(ab')₂, scFv или двухвалентный scFv.

191. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело по любому из пп. 1-190 и фармацевтически приемлемый носитель.

192. Биспецифическое антитело, содержащее антитело по любому из пп. 1-190.

193. Выделенный полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую выделенное антитело по любому из пп. 1-190.

194. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 193.

195. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по п. 193 или вектор по п. 194.

196. Антитело, которое конкурирует с выделенным антителом по любому из пп. 1-190 за связывание с белком Тау человека.

197. Клеточная линия гибридомы, которая продуцирует клоны антитела 17G2.A1, 19F7.C9 или 24D2.B2.

198. Антитело, продуцируемое линией клеток гибридомы по п. 197.

199. Способ предотвращения или уменьшения патологического образования затравок и/или распространения Тау в головном мозге субъекта, включающий введение субъекту выделенного антитела по любому из пп. 1-190, фармацевтической композиции по п. 191 или биспецифического антитела по п. 192.

200. Способ по п. 199, отличающееся тем, что субъект имеет нейродегенеративную тауопатию.

201. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, страдающему нейродегенеративным заболеванием, выделенного антитела по любому из пп. 1-190, фармацевтической композиции по п. 191 или биспецифического антитела по п. 192.

202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой тауопатию.

203. Способ по п. 202, отличающееся тем, что тауопатия представляет собой нейродегенеративную тауопатию.

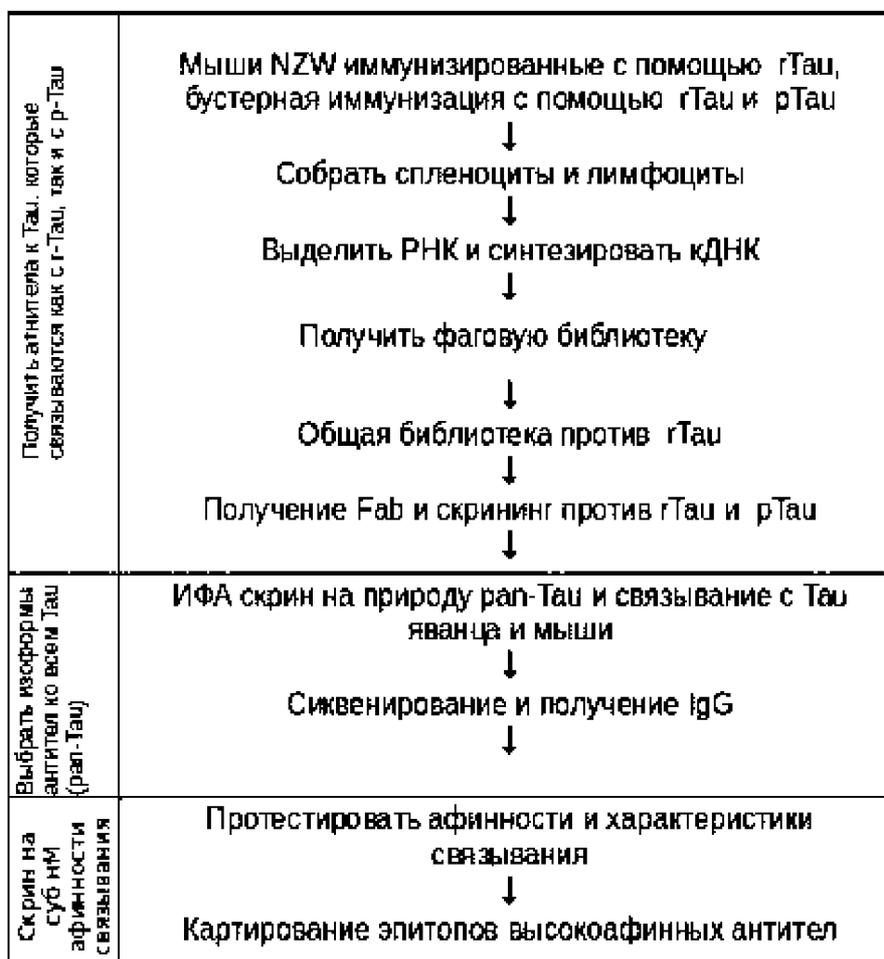
204. Способ по любому из пп. 201-203, отличающийся тем, что

нейродегенеративную тауопатию выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, первичной возрастной тауопатии, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP - progressive supranuclear palsy), лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, деменции с аргирофильными гранулами, болезни Гуам (комплекс боковой амиотрофической склероз — паркинсонизм — деменция), кортикобазальной дегенерации, хронической травматической энцефалопатии, болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции пугулистика, диффузных нейрофибриллярных сплетений с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции Глосса, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, глобулярной глиальной тауопатии, Гваделупского паркинсонизма с деменцией, Гваделупской PSP, болезни Халлевордена-Шпатца, миозита с тельцами включения, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтон-нигральной дегенерации, болезни Паркинсона, болезни Пика, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкоркового глиоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Хантингтона и деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков.

205. Способ по п. 204, отличающийся тем, что нейродегенеративная тауопатия представляет собой болезнь Альцгеймера.

1/44

Фиг. 1



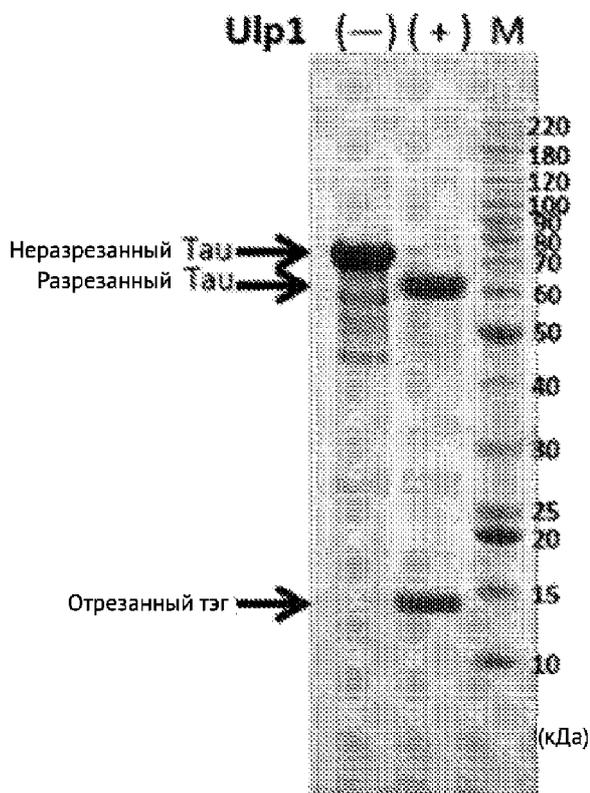
Фиг. 2А

His6-Smt3-Tau-441										
10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
MGHHHHHHS	EVKPEVKPET	HINLKVSDGS	SEIFFKIKKT	TPLRRLMEAF	AKRQCKEMDS	LRFLYDGIRI	QADQTPEDLD	MEDNDIIEAH	REQIGG/SMAE	
110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	
PRQEFVEMED	HAGTYGLGDR	KDQGGYTMHQ	DQEGDTDAGL	KESPLQTPTE	DGSEEPGSET	SDAKSTPTAE	DVTAPLVDEG	APCKQAAAQP	NTEIPEGTTA	
210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	
EEAGIGDTPS	LEDEAAGHVT	QARMVSKSKD	GTGSDDKKAK	GADGKTKIAT	PRGAAPPGQK	GQANATRIPA	KTPPAPKTPP	SSGEPPKSGD	RSGYSSPGSP	
310	320	330	340	350	360	370	380	390	400	
GTPGSRSRTP	SLPTPPTREP	KKVAVVRTPP	KSPSSAKSRL	QTAPVMPDL	KNVSKICST	ENLKHQPGGG	KVQIINKKLD	LSNVQSKCGS	KDNIKHVPPG	
410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	
GSVQIVYKPV	DLSKVTSKCG	SLGNIHHPG	GGQVEVKSEK	LDKDRVQSK	IGSLDNITHV	PGGGNKKIET	HKLTFRENAK	AKTDHGAEIV	YKSPVVS	SGDT
510	520	530								
SPRHLSNVSS	TGSIDMVDSP	QLATLADEV	ASLAKQGL							

2/44

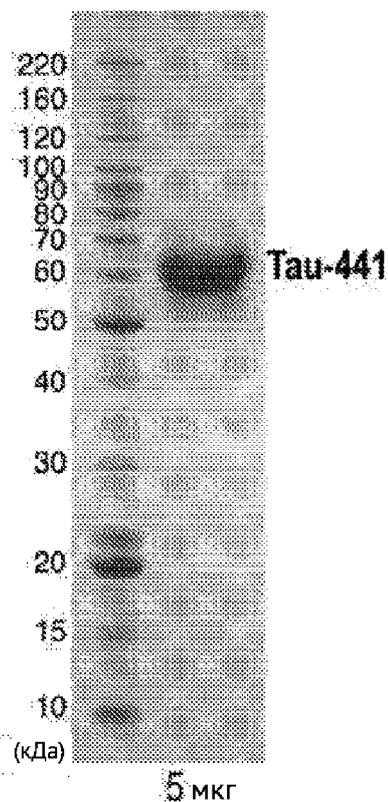
Фиг. 2B 3/44

Оригинальный и
разрезанный продукт

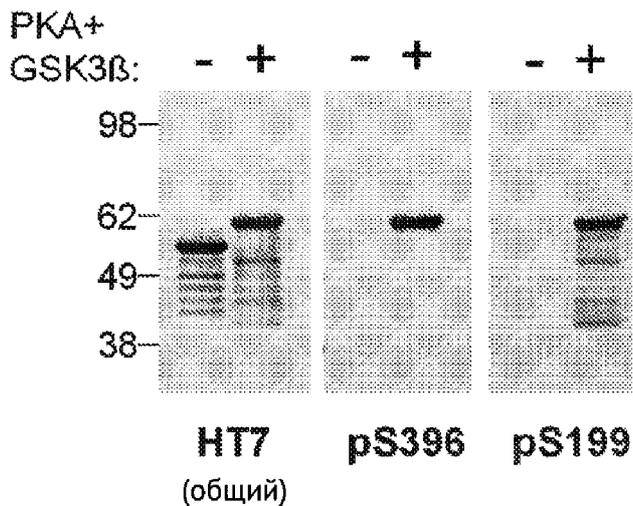


Фиг. 2C

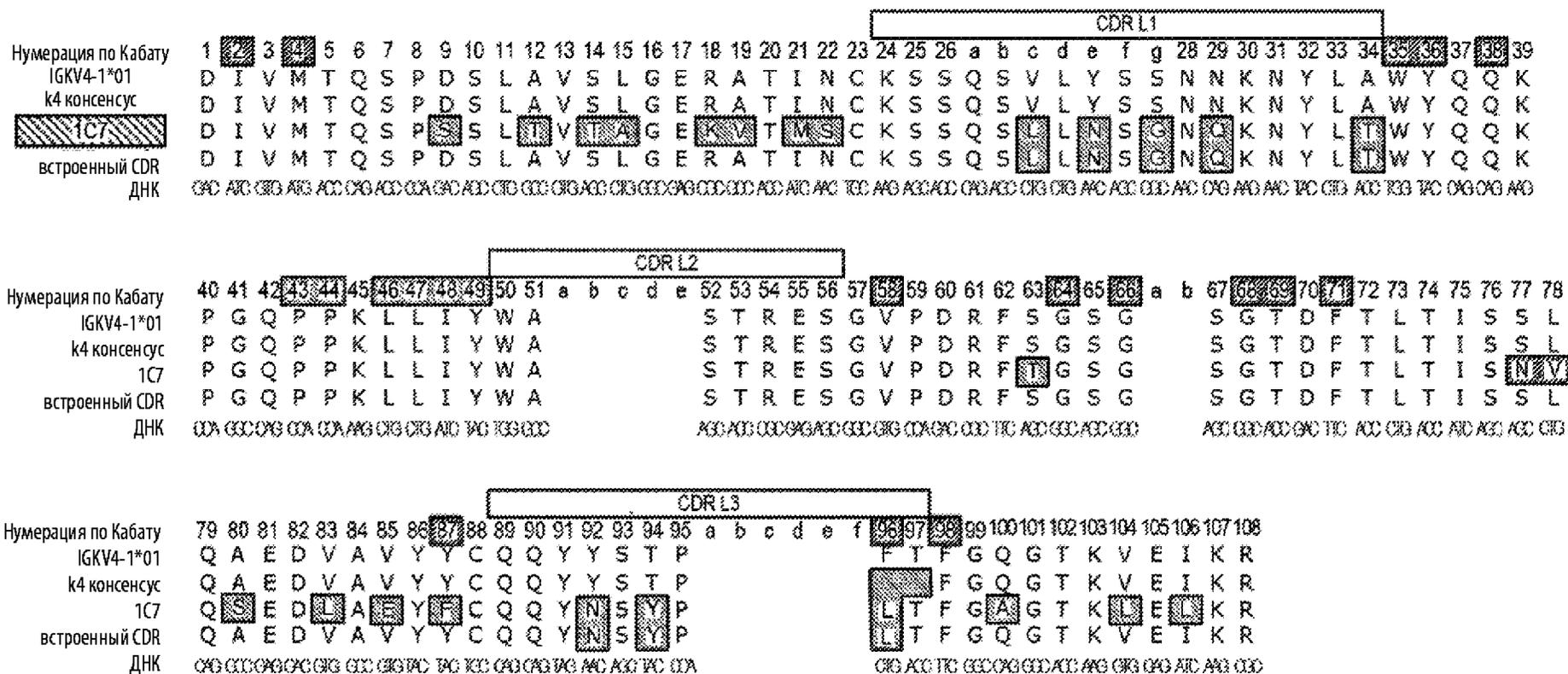
Конечный антиген
r-Tau



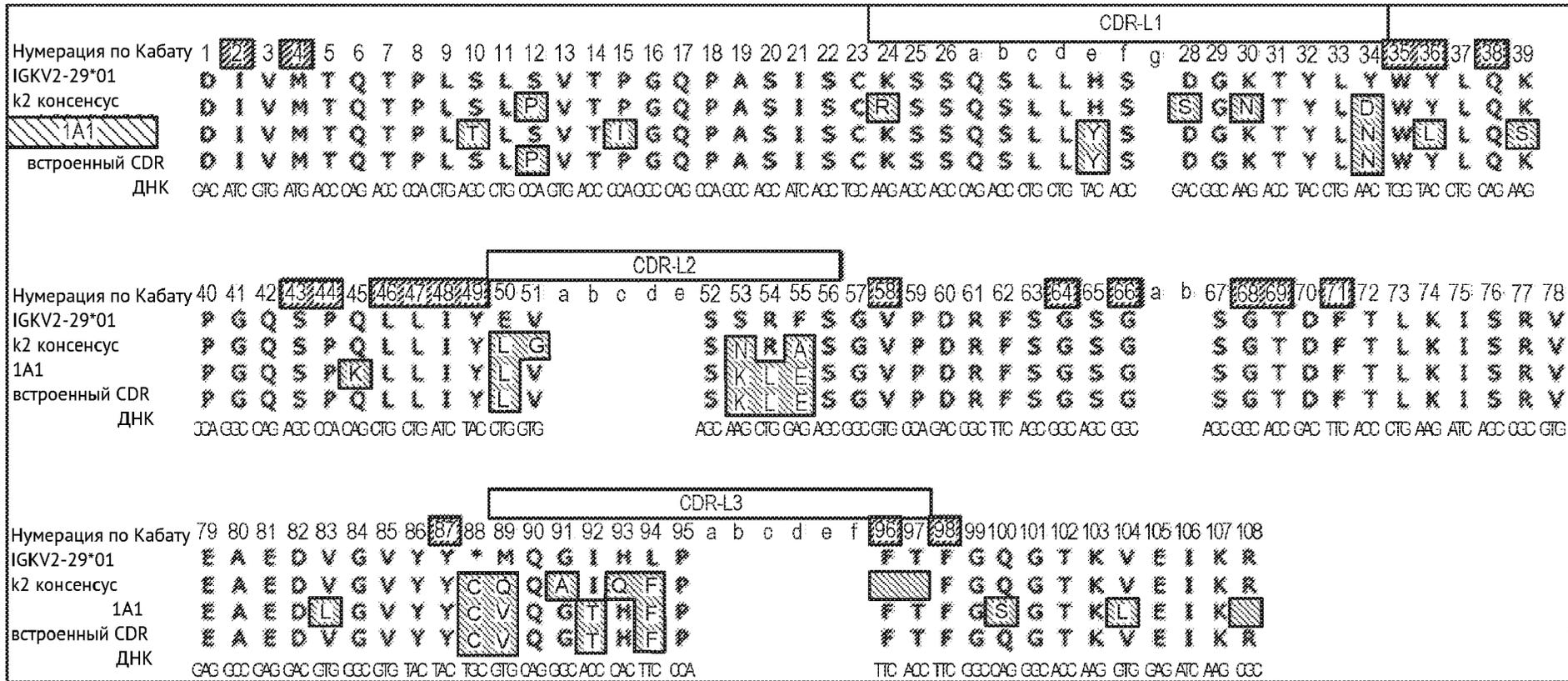
Фиг. 2D



Фиг. 3

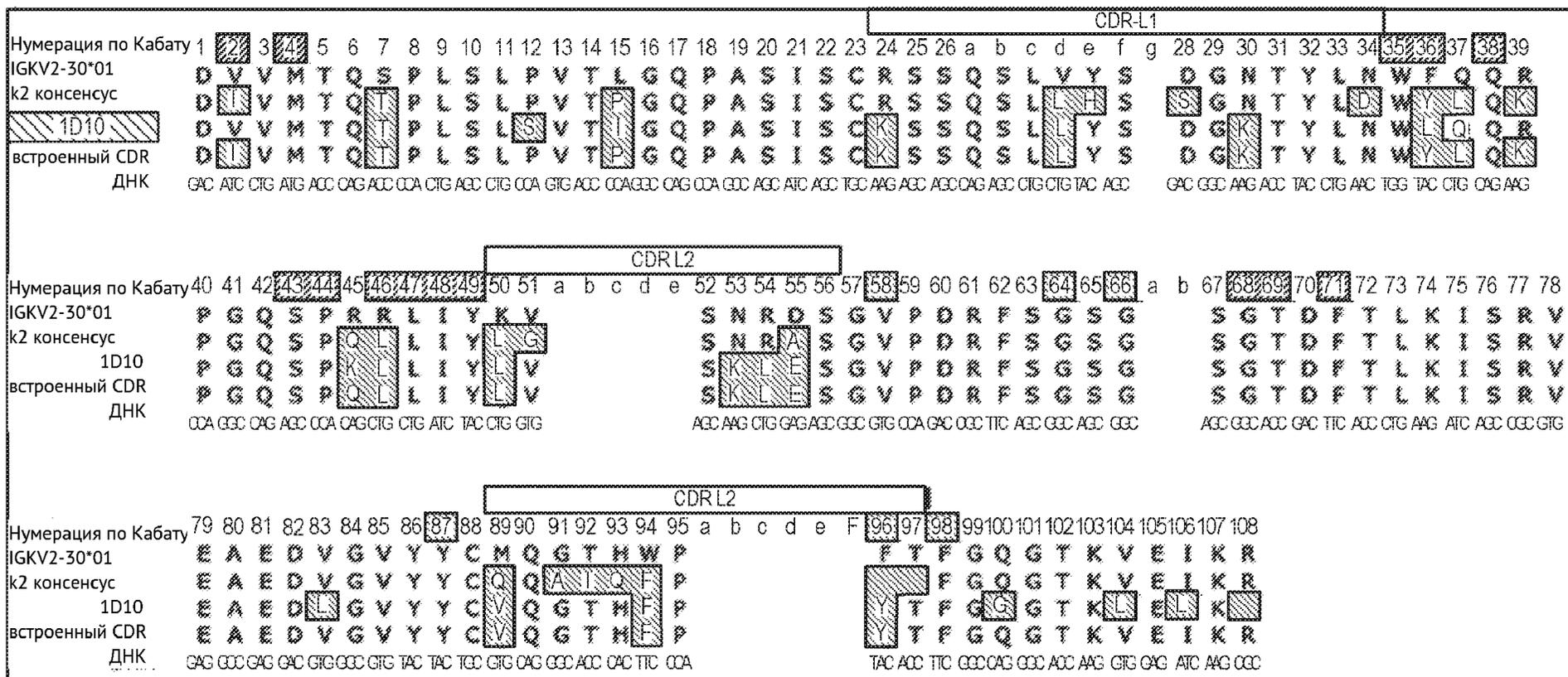


Фиг. 4



6/44

Фиг. 6



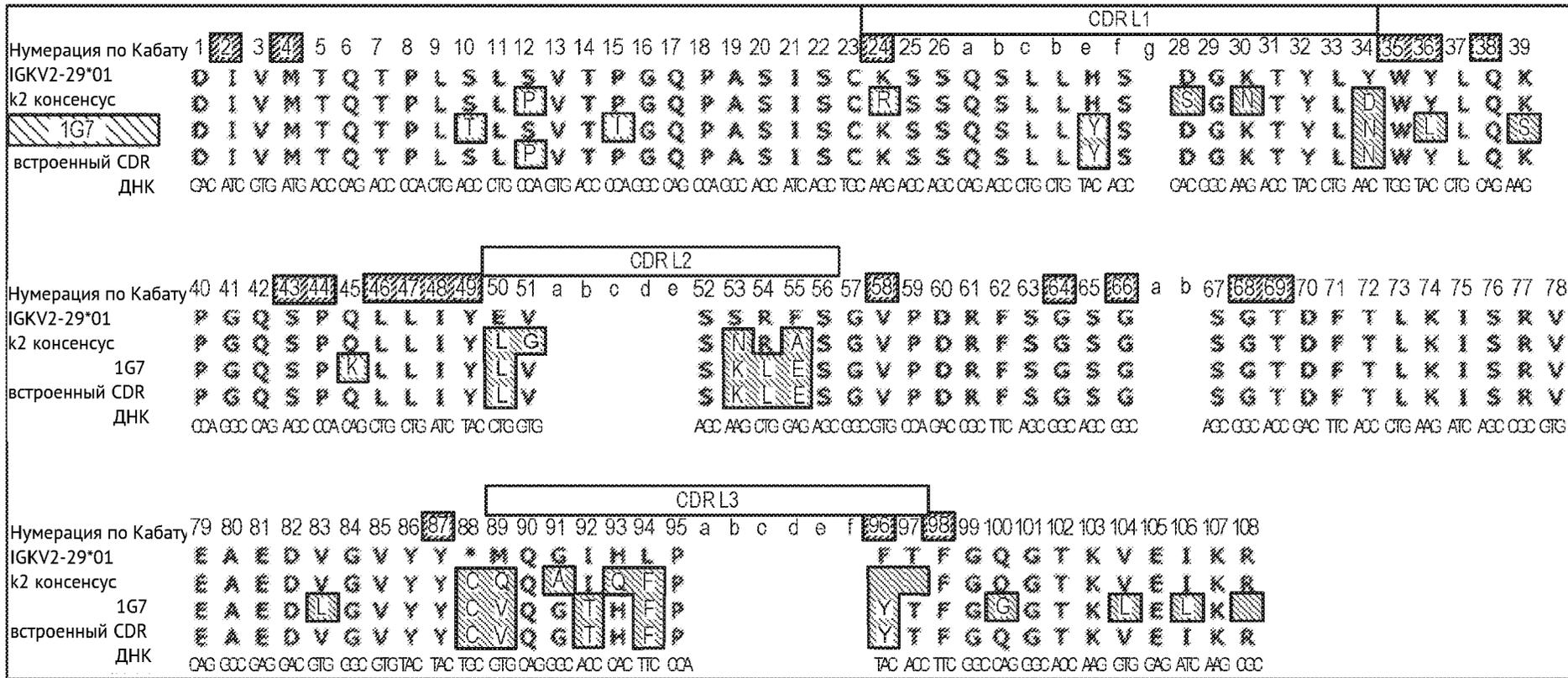
10/44

Фиг. 6 (продолж.)

		CDR-H1																																																
Нумерация по Кабату	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	a	b	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43					
IGHV1-69-2*01	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	Y	T	F	T	D	Y	Y	M	H					W	V	Q	Q	A	P	G	K			
H1 консенсус	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	Y	T	F	T	D	Y	Y	M	H					W	V	Q	Q	A	P	G	K			
1D10	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	Y	T	F	T	D	Y	Y	M	H					W	V	Q	Q	A	P	G	K			
встроенный CDR	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	Y	T	F	T	D	Y	Y	M	H					W	V	Q	Q	A	P	G	K			
ДНК	CAG	GTC	CAG	CTG	CTG	CAG	ACC	CCC	CCC	GAG	CTG	AAG	AAG	CGA	GCC	GCC	ACC	GTC	AAG	ATC	ACC	TCC	AAG	GTC	ACC	GCC	TTC	AAC	ATC	AAG	GAC	ACC	CTG	ATG	CAC					TCG	CTG	CAG	CAG	GCC	CGA	CCC	AAG			
		CDR-H2																																																
Нумерация по Кабату	44	45	46	47	48	49	50	51	52	a	b	c	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c					
IGHV1-69-2*01	G	L	E	W	M	G	L	V	D	P			E	D	G	E	T	I	Y	A	E	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L					
H1 консенсус	G	L	E	W	M	G	L	V	D	P			E	D	G	E	T	I	Y	A	E	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L					
1D10	G	L	E	W	M	G	L	V	D	P			E	D	G	E	T	I	Y	A	E	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L					
встроенный CDR	G	L	E	W	M	G	L	V	D	P			E	D	G	E	T	I	Y	A	E	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L					
ДНК	GGC	CTG	GAG	TGG	ATG	GCC	TGG	ATC	GAC	CGA			GAG	GAC	GGCGAG	ACC	AAG	TAC	GCC	CGA	AAG	TTC	CAG	GAC	CCC	GTC	ACC	ATC	ACC	GCC	GAC	ACC	ACC	ACC	GAC	ACC	GCC	TAC	ATG	GAG	CTG	ACC	ACC	CTG						
		CDR-H3																																																
Нумерация по Кабату	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113						
IGHV1-69-2*01	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T																								F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
H1 консенсус	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T																									F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
1D10	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T																									F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
встроенный CDR	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T																									F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
ДНК	CGC	ACC	GAG	GAC	ACC	GCC	GTC	TAC	TAC	TCC	GTC	CCC	CCC	GAC	TCG	GAC																					CCC	CCC	TAC	TCG	CCC	CAG	CCC	ACC	CTG	GTC	ACC	GTC	ACC	ACC

1/144

Фиг. 7



12/44

Фиг. 7 (продолж.)

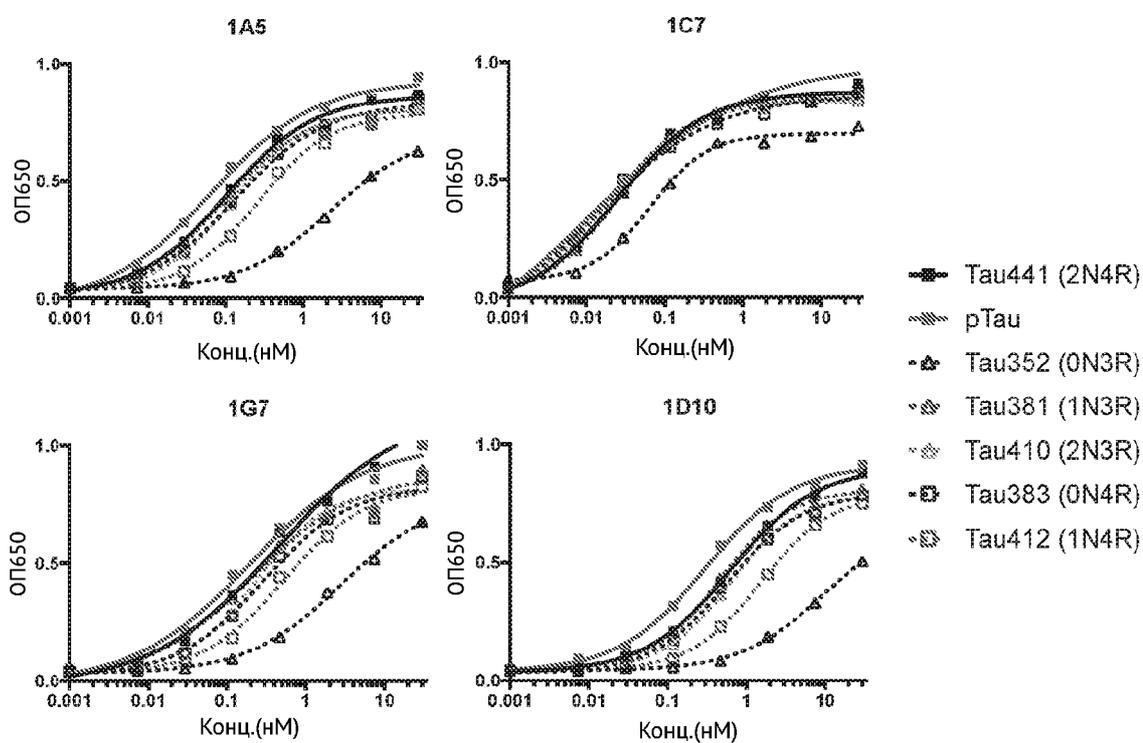
		CDR-H1																																											
Нумерация по Кабату	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	a	b	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV1-69-2*01	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	Y	T	F	F	D	Y	Y	M	H	W	V	Q	Q	A	P	G	K		
H1 консенсус	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	Y	T	F	F	D	Y	Y	M	H	W	V	Q	Q	A	P	G	K		
1G7	E	V	Q	L	Q	Q	S	G	A	E	V	V	R	P	G	A	S	V	K	L	S	C	T	T	S	G	F	N	I	K	D	S	L	M	H	W	L	Q	R	P	E	G			
встроенный CDR	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	T	V	K	I	S	C	K	V	S	G	F	N	I	K	D	S	L	M	H	W	V	Q	Q	A	P	G	K		
ДНК	CAG	GTC	CAG	CTG	GTC	CAG	AGC	CCC	GCC	GAG	GTC	AAG	AAG	CCA	CCC	CCC	ACC	GTC	AAG	ATC	ACC	TCC	AAG	GTC	AGC	GCC	TTC	AAC	ATC	AAG	GAC	AGC	CTG	ATG	CAC	TCG	GTC	CAG	CAG	CCC	CCA	CCC	AAG		

		CDR-H2																																											
Нумерация по Кабату	44	45	46	47	48	49	50	51	52	a	b	c	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c
IGHV1-69-2*01	G	L	E	W	M	G	L	V	D	P	E	D	G	E	T	I	Y	A	E	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L		
H1 консенсус	G	L	E	W	M	G	L	V	D	P	E	D	G	E	T	I	Y	A	E	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L		
1G7	G	L	E	W	G	W	D	P	E	D	G	E	T	K	Y	A	P	K	F	Q	D	N	K	A	T	I	T	A	D	T	S	S	N	T	A	Y	L	Q	L	S	S	L			
встроенный CDR	G	L	E	W	M	G	W	D	P	E	D	G	E	T	K	Y	A	P	K	F	Q	D	R	V	T	I	T	A	D	T	S	T	D	T	A	Y	M	E	L	S	S	L			
ДНК	GGC	CTG	CAG	TCG	ATG	GGC	TCG	ATC	GAC	CCA	GAG	GAC	GGC	GAG	ACC	AAG	TAC	GGC	CCA	AAG	TTC	CAG	GAC	GGC	GTC	ACC	ATC	ACC	GGC	GAC	ACC	AGC	ACC	GAC	ACC	GGC	TAC	ATG	GAG	CTG	AGC	ACC	CTG		

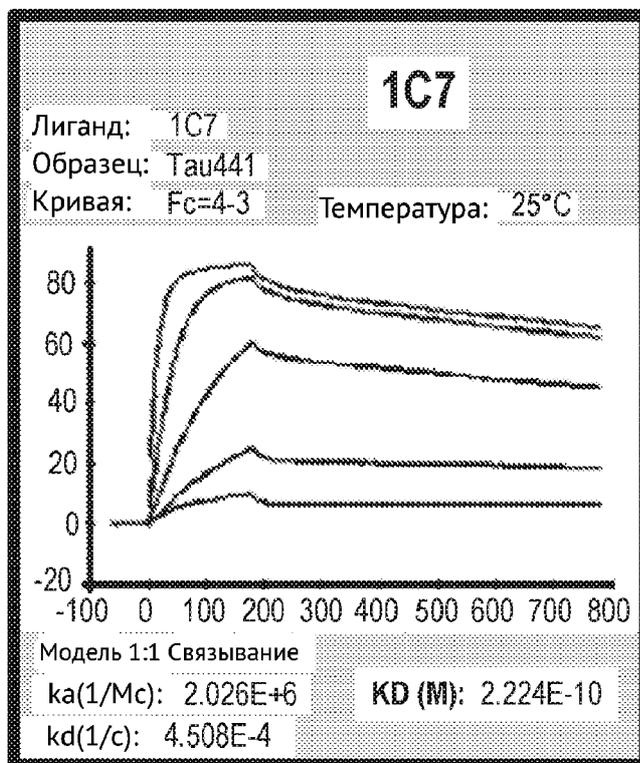
		CDR-H3																																										
Нумерация по Кабату	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
IGHV1-69-2*01	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S																		
H1 консенсус	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S																		
1G7	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T	R	P	D	W	E	G	P	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S														
встроенный CDR	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T	R	P	D	W	E	G	P	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S														
ДНК	CCG	AGC	GAG	GAC	ACC	GGC	GTC	TAC	TAC	TCC	GGC	GGC	GGC	GAC	TCG	GAG	GGC	ACC	CTG	GTC	ACC	GTC	AGC	ACC																				

13/44

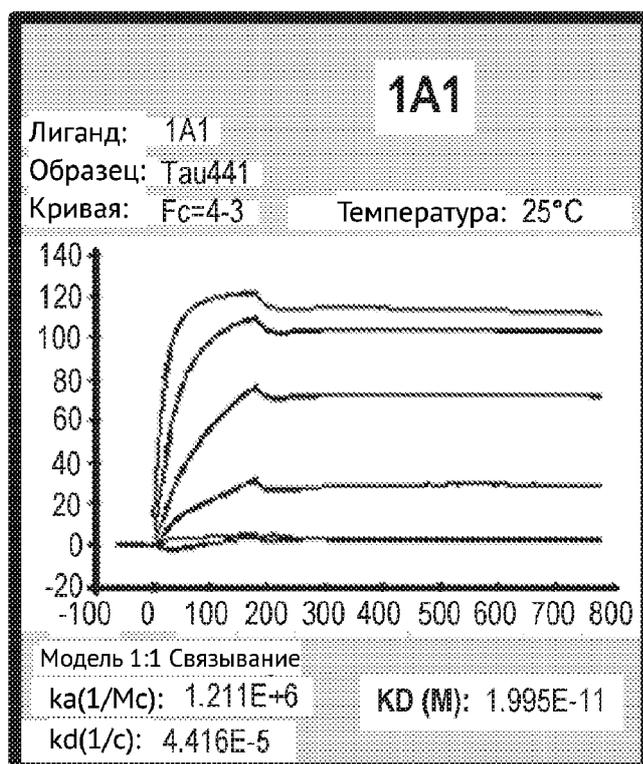
Фиг. 8



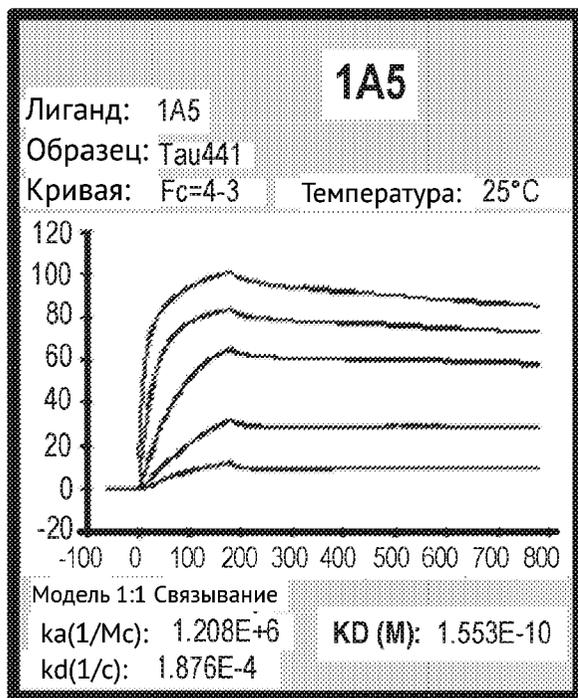
Фиг. 9А



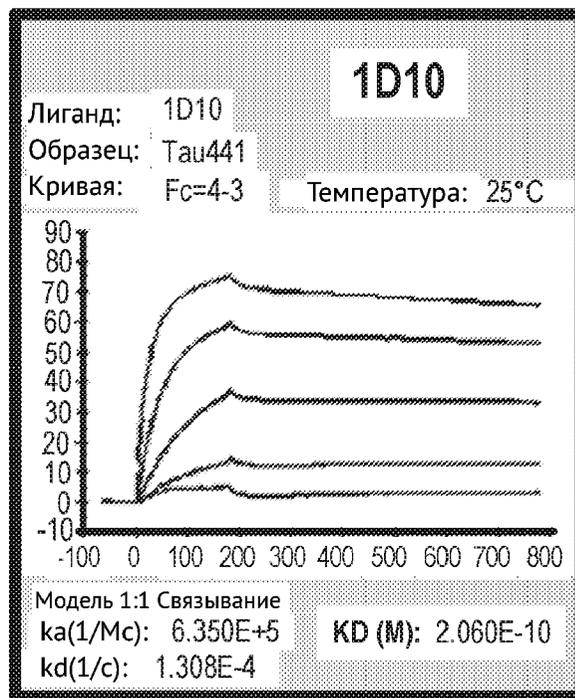
Фиг. 9В



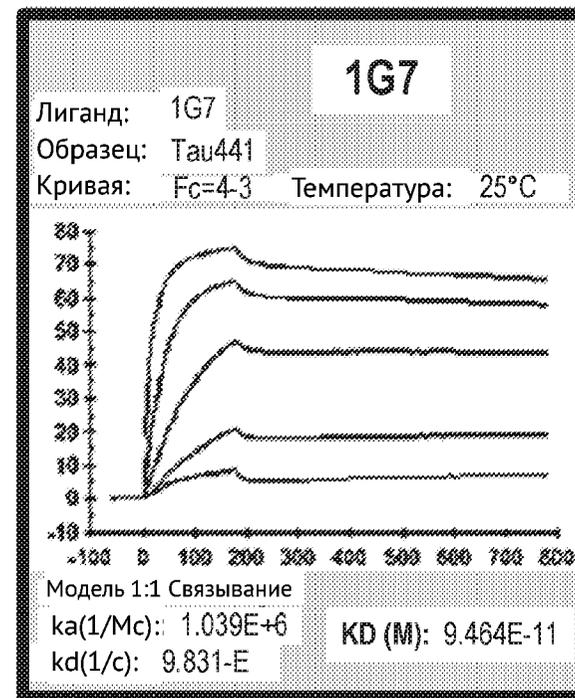
Фиг. 9С



Фиг. 9D



Фиг. 9E



17/44

Фиг. 10А

1С7 – Остатки 111-125

hTau 2N4R последовательность

MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD
AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG	SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV
DEGAPGKQAA	AQPHTEIPEG	TTAEEAGIGD	<u>TPSLEDEAAG</u>
<u>HVTQARMVSK</u>	SKDGTGSDDK	KAKGADGKTK	IATPRGAAPP
GQKGQANATR	IPAKTPPAPK	TPPSSGEPPK	SGDRSGYSSP
GSPGTPGSRS	RTPSLPTPPT	REPKKVAVVR	TPPKSPSSAK
SRLQTAPVPM	PDLKNVKSki	GSTENLKHQP	GGGKVQIINK
KLDLSNVQSK	CGSKDNIKHV	PGGGSVQIVY	KPVDLSKVTS
KCGSLGNIHH	KPGGGQVEVK	SEKLDfKDRV	QSKIGSLDNI
THVPGGGNKK	IETHKLTFRE	NAKAKTDHGA	EIVYKSPVVS
GDTSPRHLSN	VSSTGSIDMV	DSPQLATLAD	EVSASLAKQG

L

Фиг. 10В

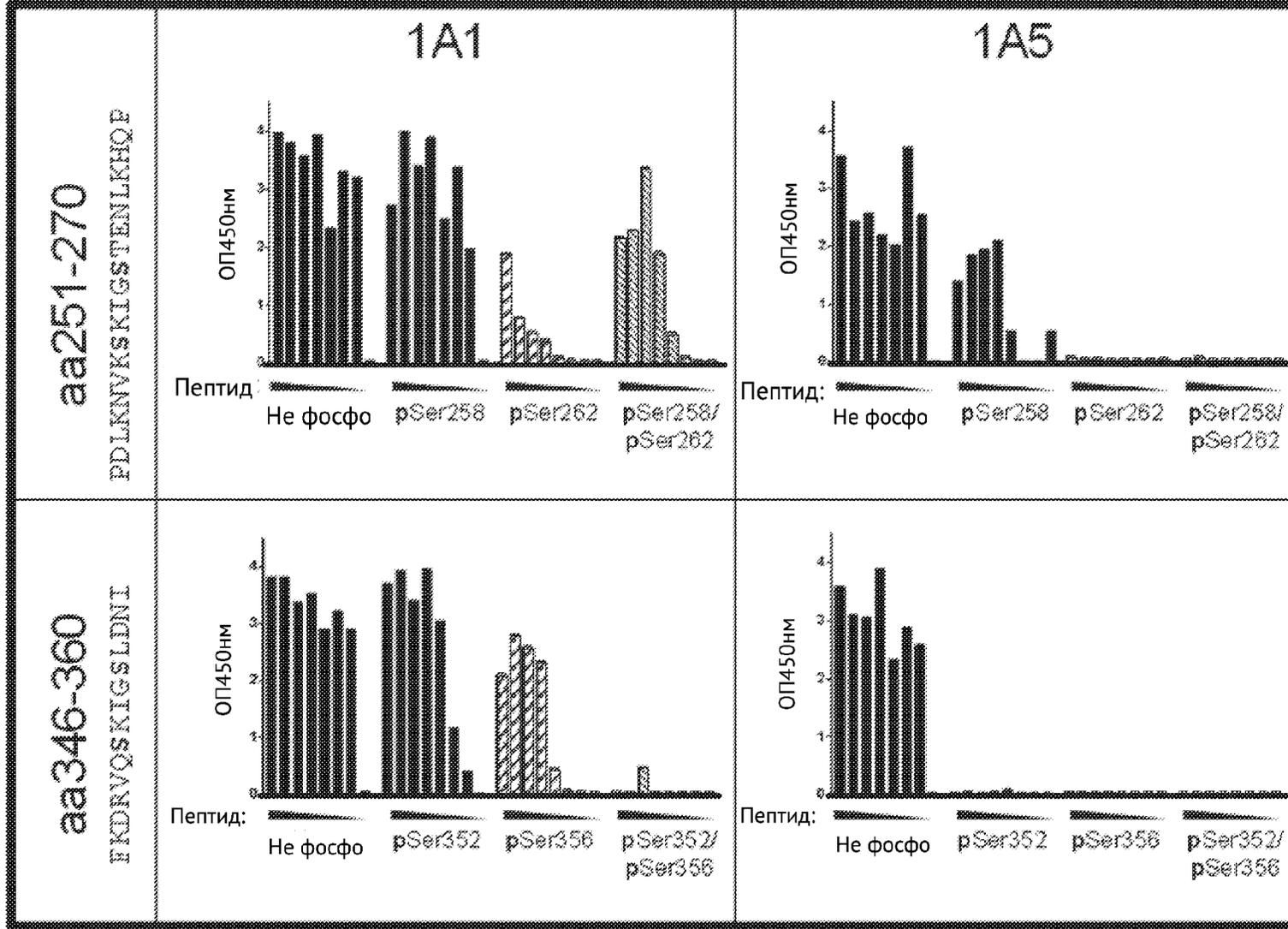
1А1 – остатки 251-270 (сильнейш. 256-270) и остатки 346-360

hTau 2N4R последовательность

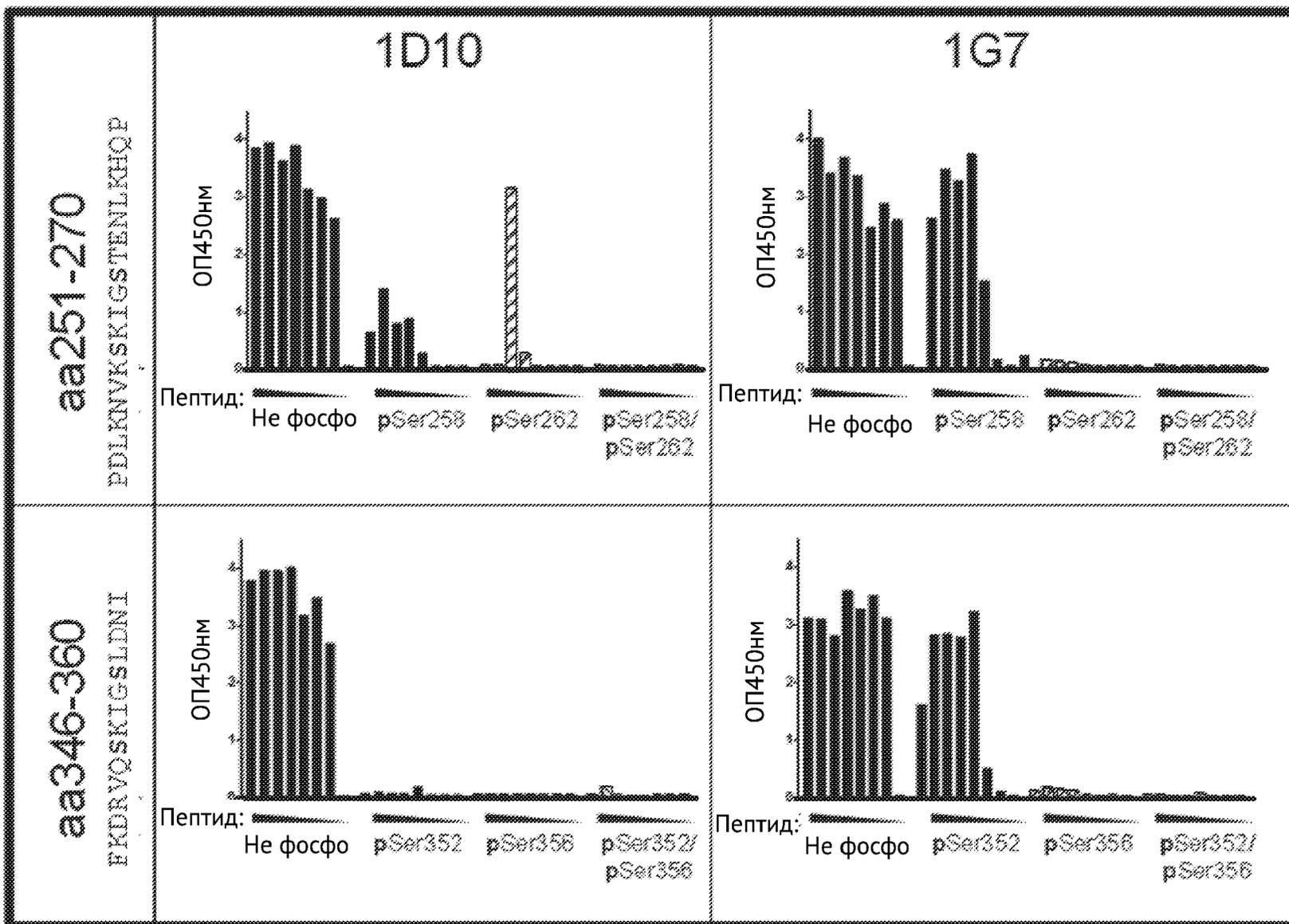
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD
AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG	SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV
DEGAPGKQAA	AQPHTEIPEG	TTAEEAGIGD	TPSLEDEAAG
HVTQARMVSK	SKDGTGSDDK	KAKGADGKTK	IATPRGAAPP
GQKGQANATR	IPAKTPPAPK	TPPSSGEPPK	SGDRSGYSSP
GSPGTPGSRS	RTPSLPTPPT	REPKKVAVVR	TPPKSPSSAK
SRLQTAPVPM	<u>PDLKNVKSki</u>	<u>GSTENLKHQP</u>	GGGKVQIINK
KLDLSNVQSK	CGSKDNIKHV	PGGGSVQIVY	KPVDLSKVTS
KCGSLGNIHH	KPGGGQVEVK	SEKLDfKDRV	<u>QSKIGSLDNI</u>
THVPGGGNKK	IETHKLTFRE	NAKAKTDHGA	EIVYKSPVVS
GDTSPRHLSN	VSSTGSIDMV	DSPQLATLAD	EVSASLAKQG

L

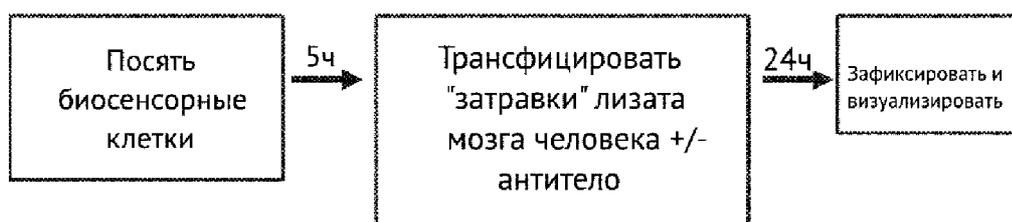
Фиг. 11



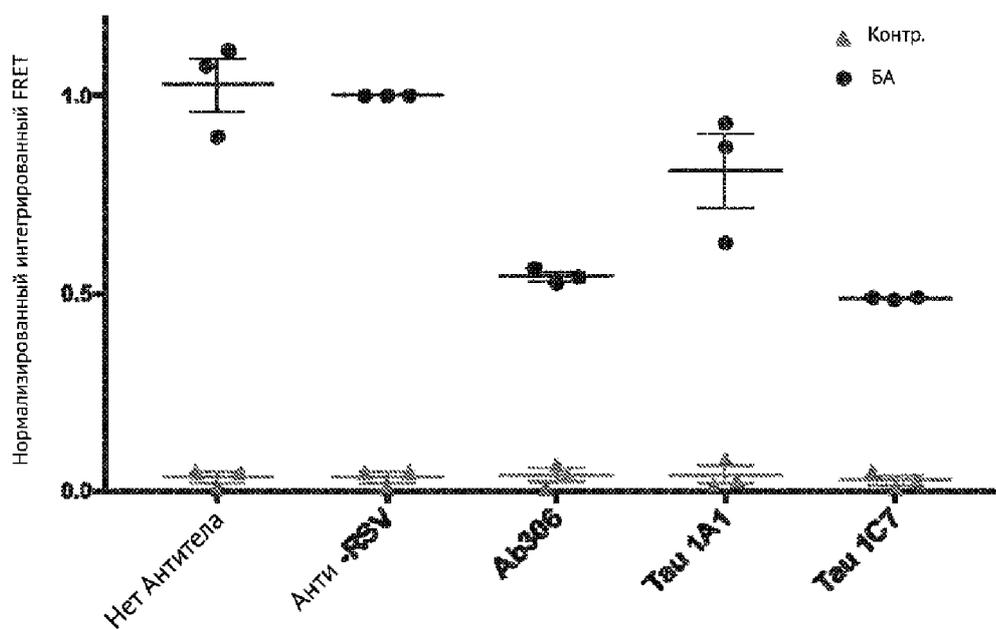
Фиг. 11 (продолж.)



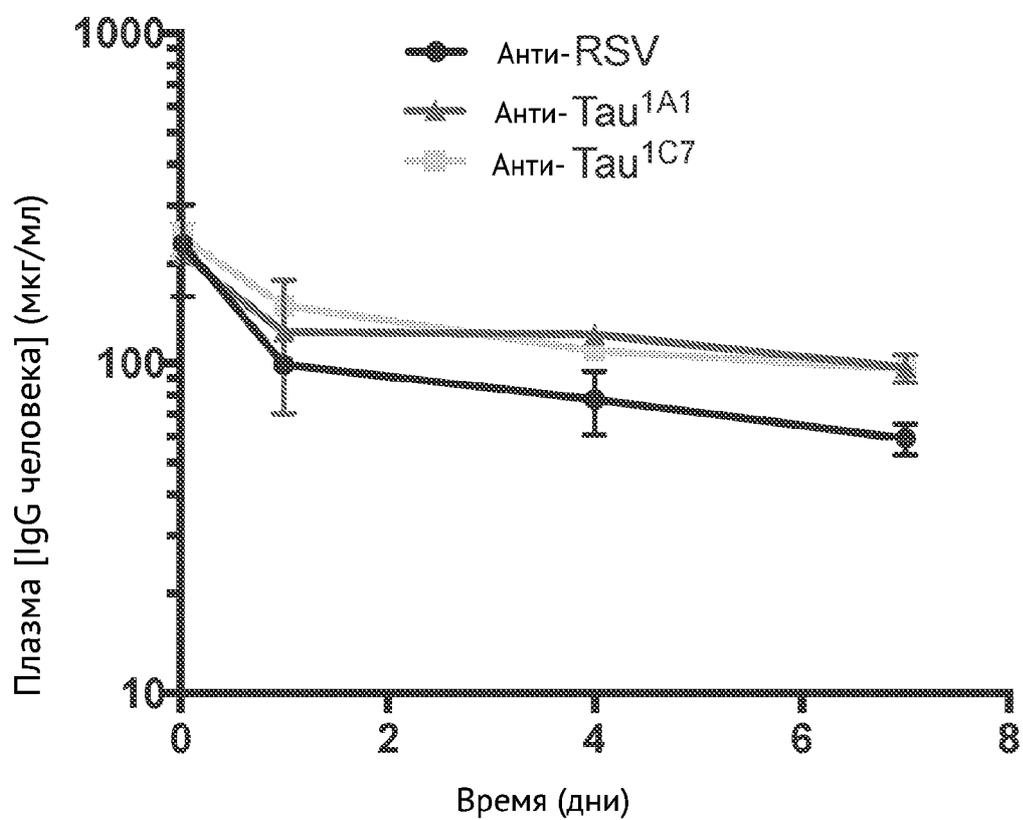
Фиг. 12А



Фиг. 12В

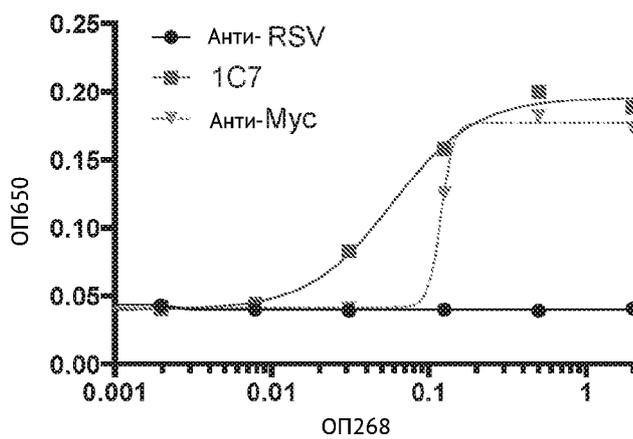


Фиг. 13

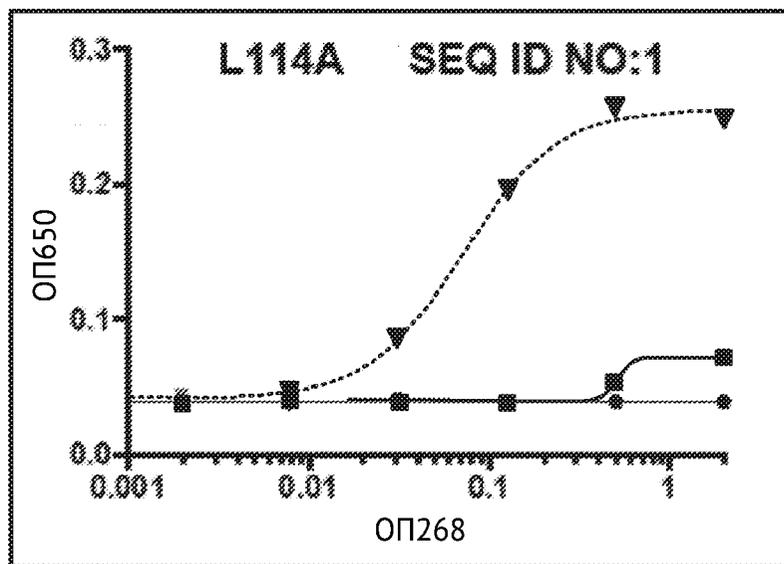
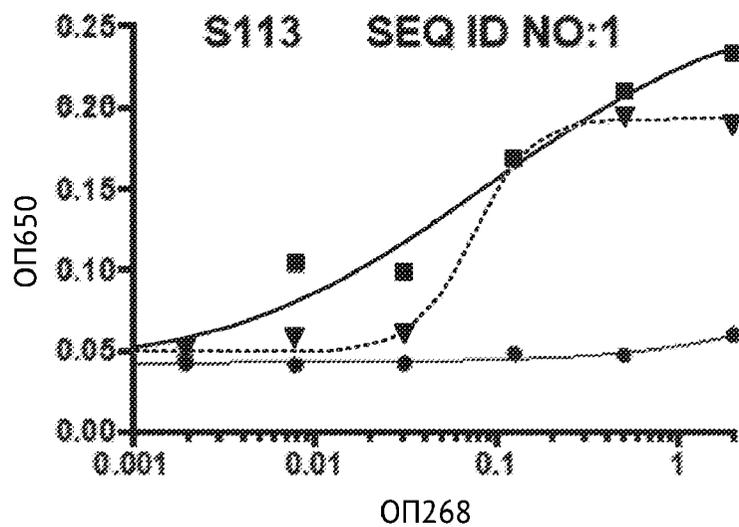
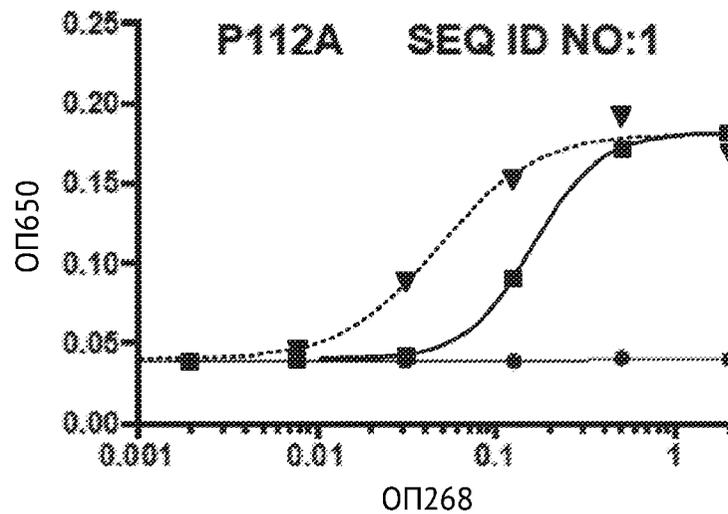
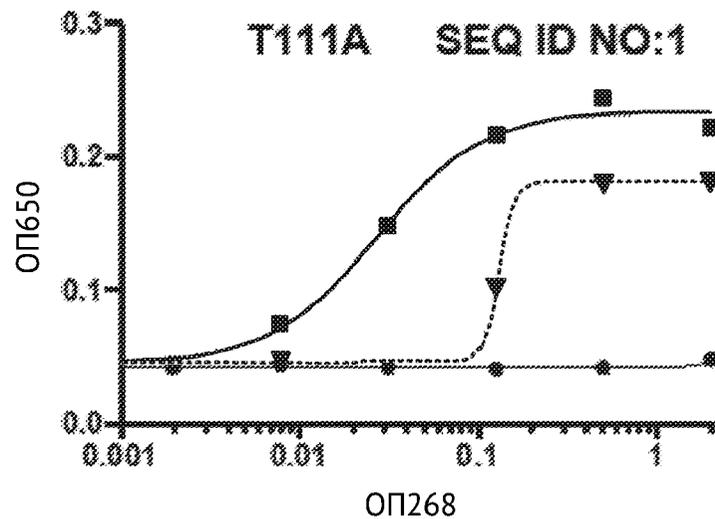


Фиг. 14А

Полноразмерный Тау ДТ



Фиг. 14А (продолж.)



Фиг. 14А
(продолж.)

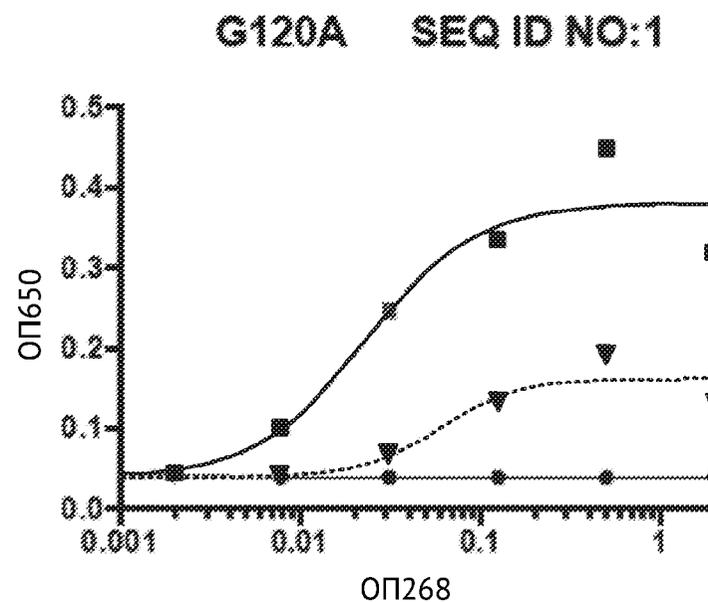
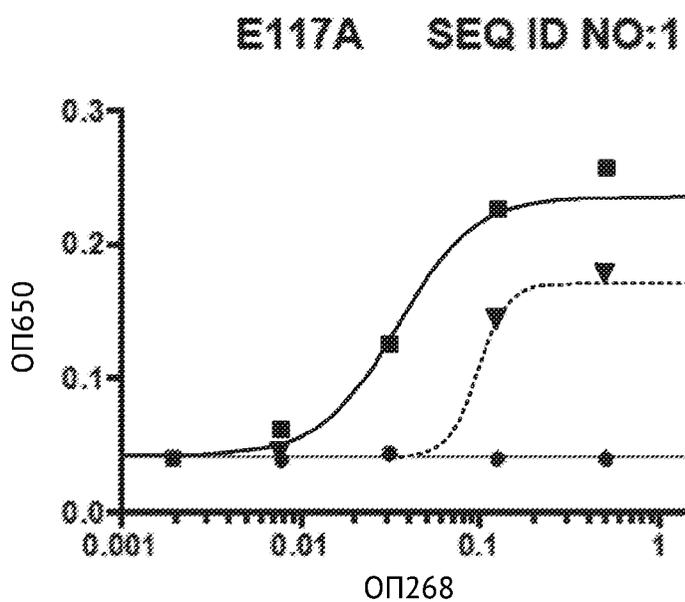
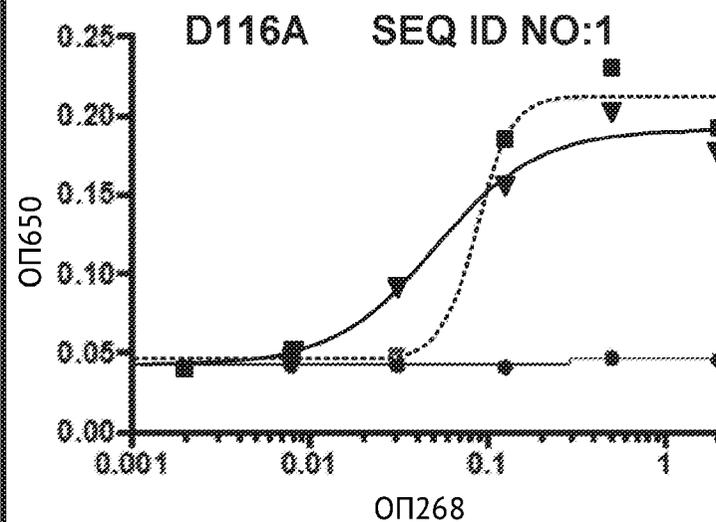
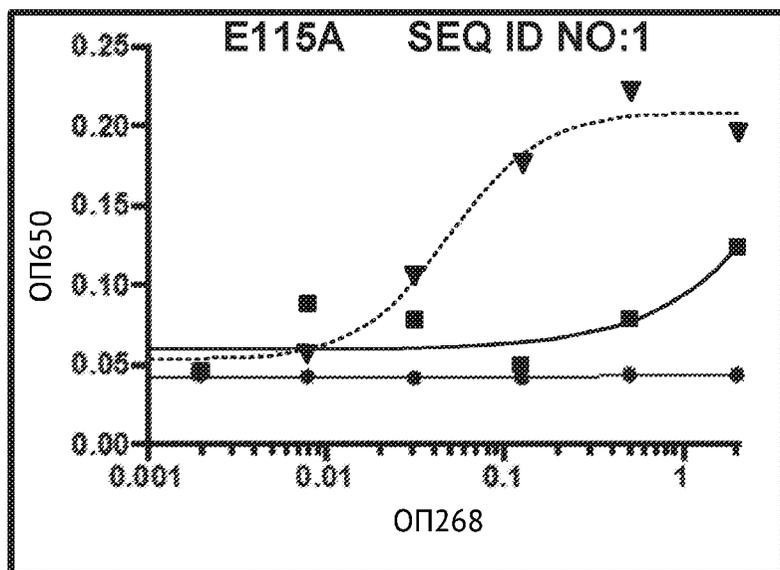


FIG. 14B

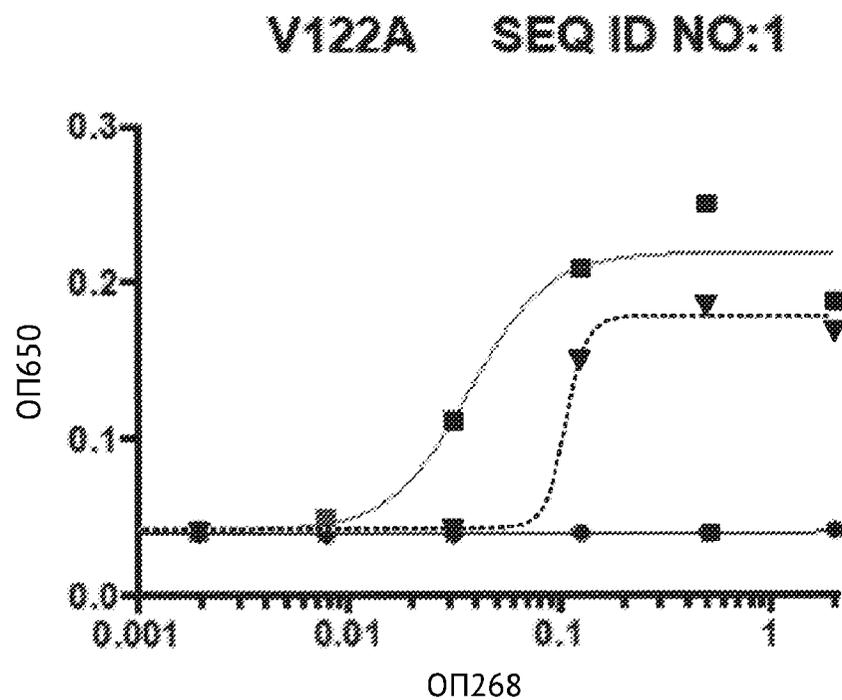
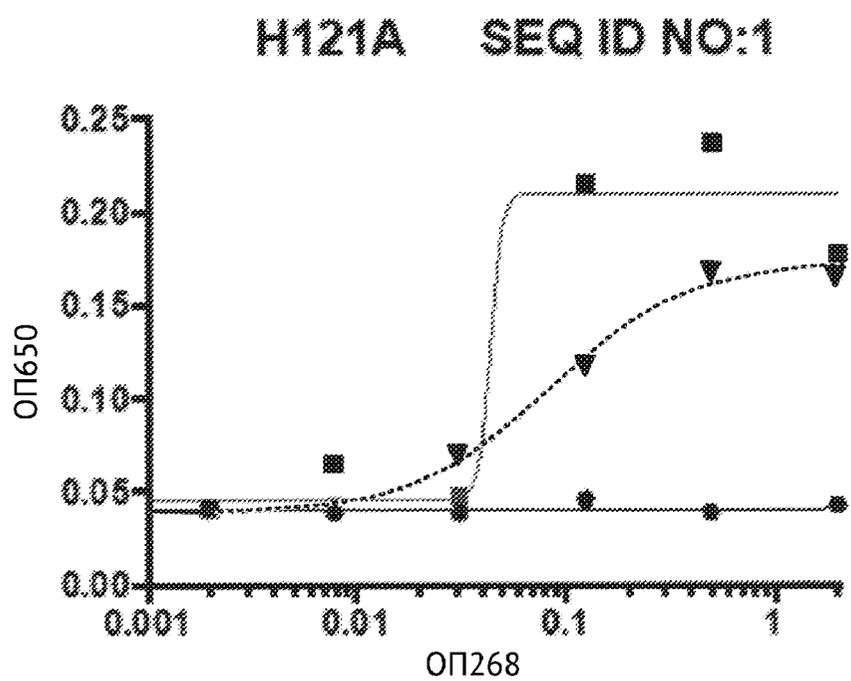
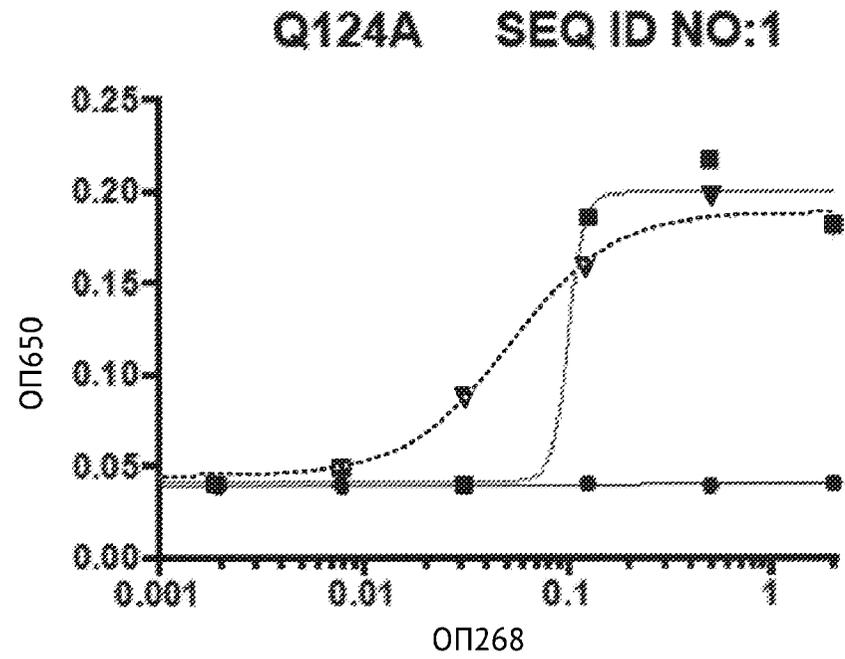
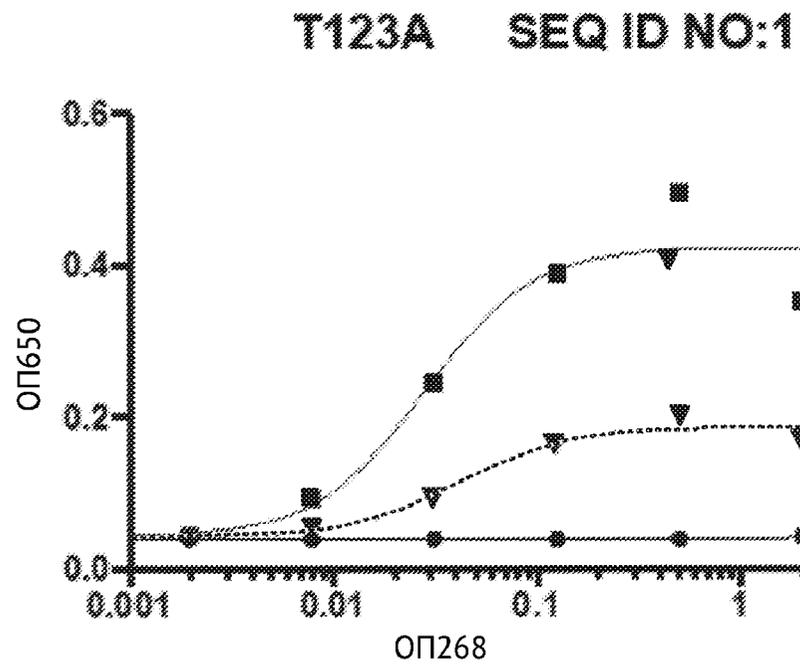


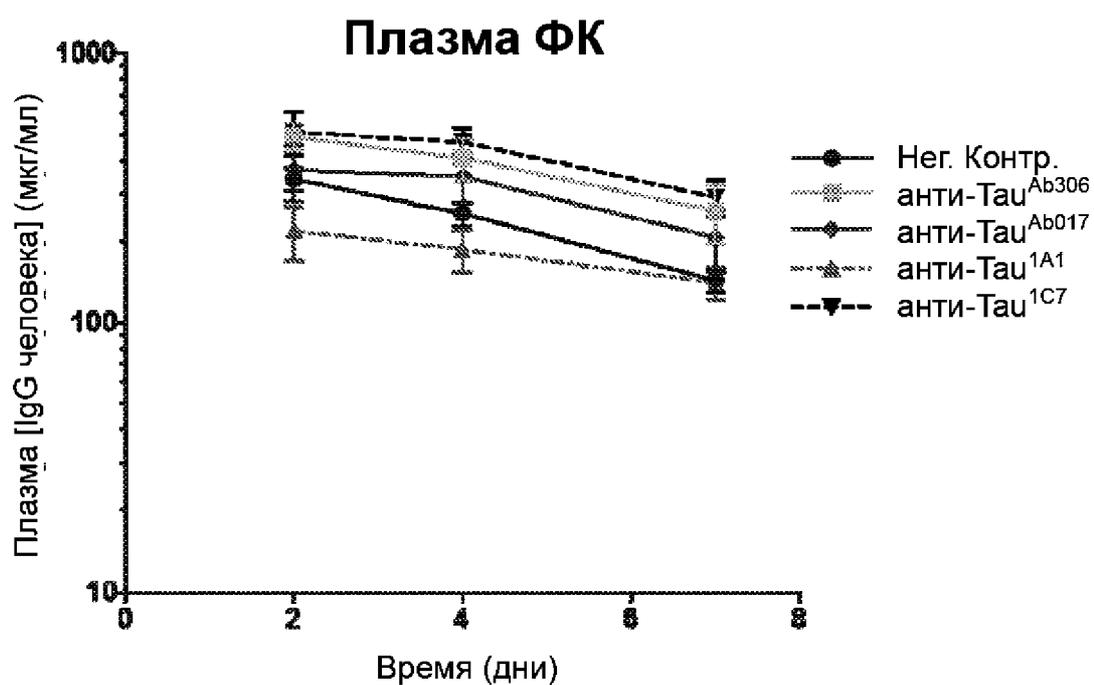
FIG. 14B (cont'd)



Фиг. 15А

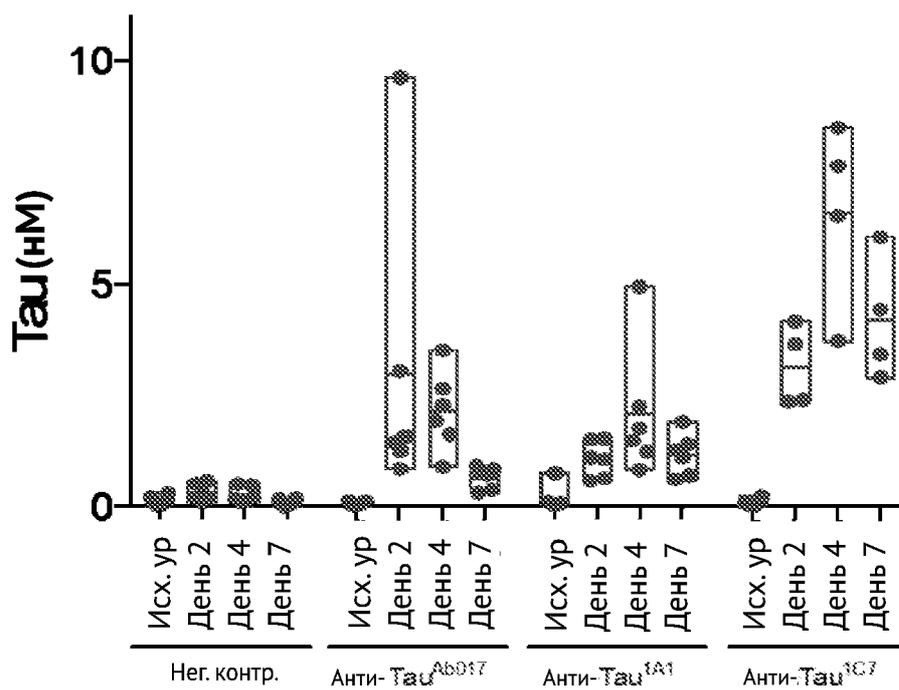
Антитело	Изотип	Доза (мг/кг)	Возраст	Временные точки плазмы	n/ группа
Нег. Контр.	hlgG1	35	3.5 м	0, 2д, 4д, 7д	6
Анти-Tau ^{Ab306}	hlgG1	35	3.5 м	0, 2д, 4д, 7д	5
Анти-Tau ^{Ab017}	hlgG1	35	3.5 м	0, 2д, 4д, 7д	6
Анти-Tau ^{1A1}	hlgG1	35	3.5 м	0, 2д, 4д, 7д	6
Анти-Tau ^{1C7}	hlgG1	35	3.5 м	0, 2д, 4д, 7д	4

Фиг. 15В



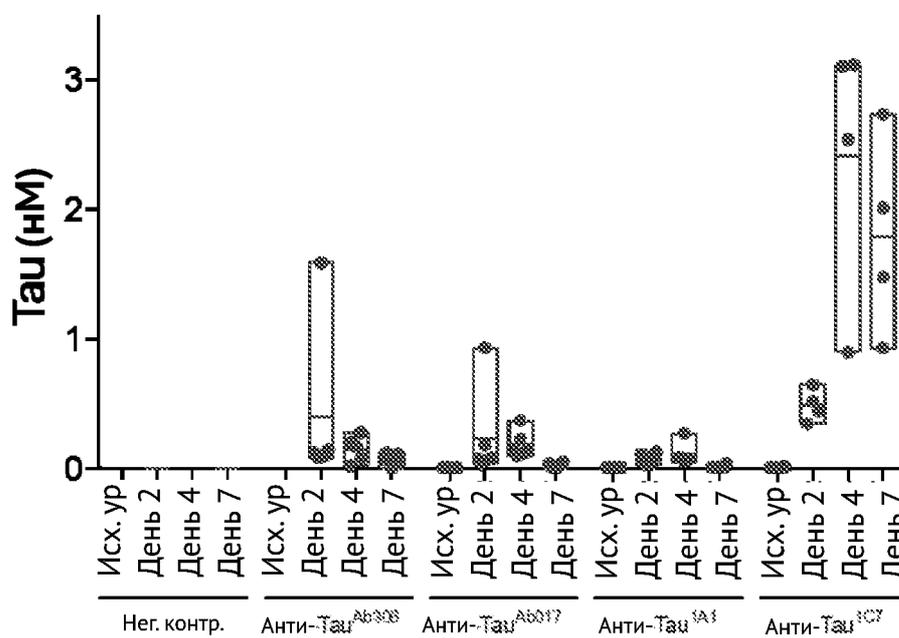
Фиг. 15С

Общие уровни Tau в плазме



Фиг. 15D

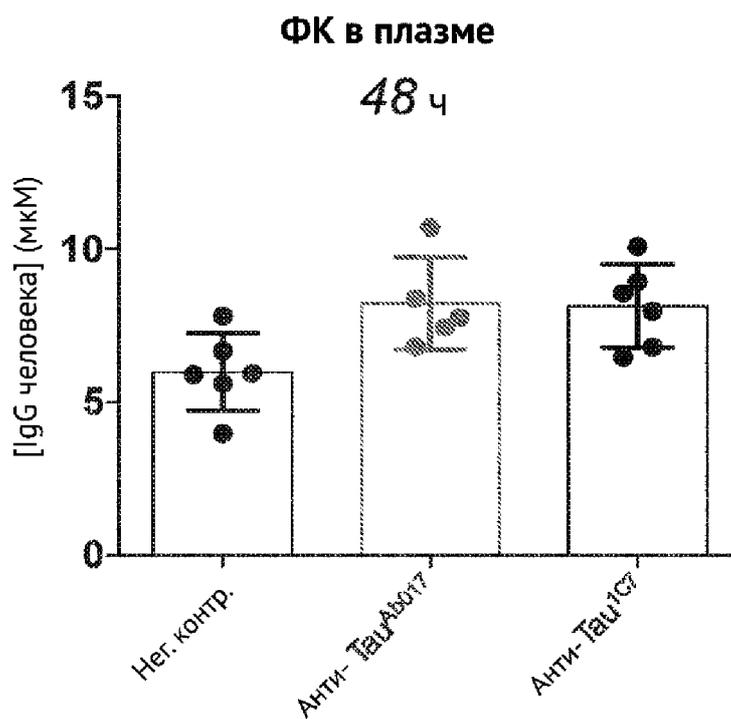
Уровни связанного Tau в плазме



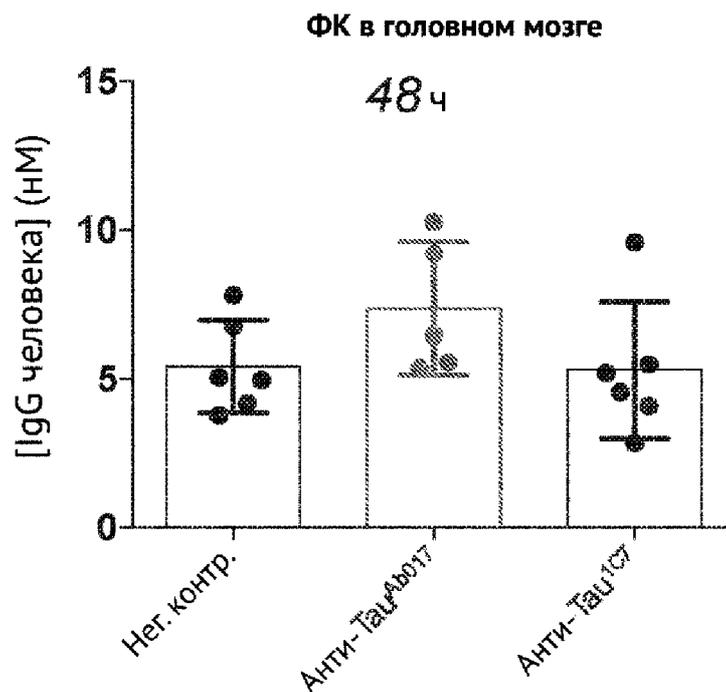
Фиг. 16А

Антитело	Изотип	Доза (мг/кг)	Возраст	Временные точки в плазме	кол-во/ группа
Нег. контр.	hIgG1	50	3.5м	0, 2д	6
Анти- Tau ^{Ab017}	hIgG1	50	3.5м	0, 2д	5
Анти- Tau ^{1C7}	hIgG1	50	3.5м	0, 2д	6

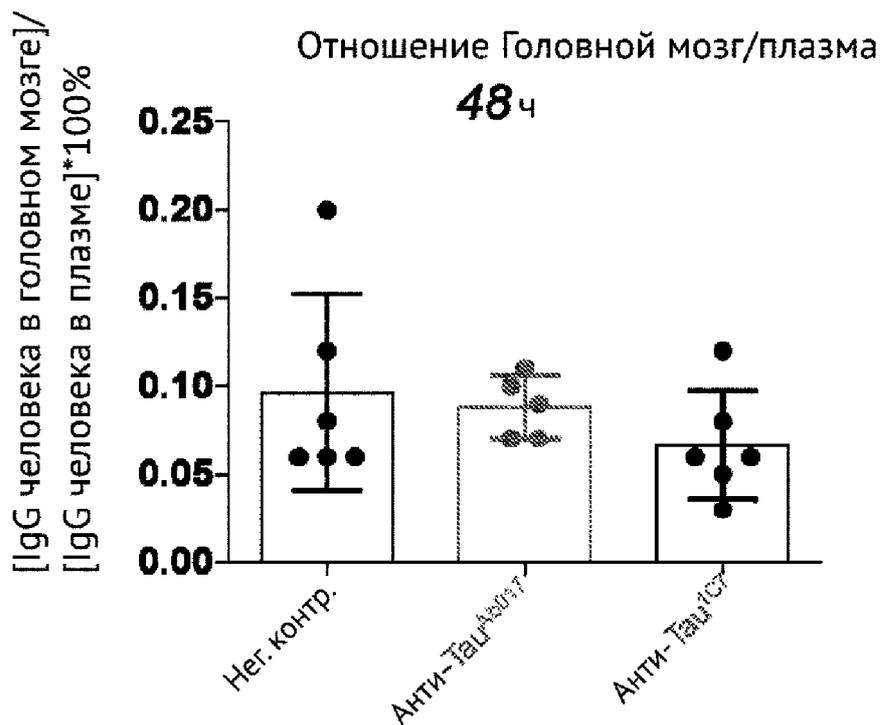
Фиг. 16В



Фиг. 16С

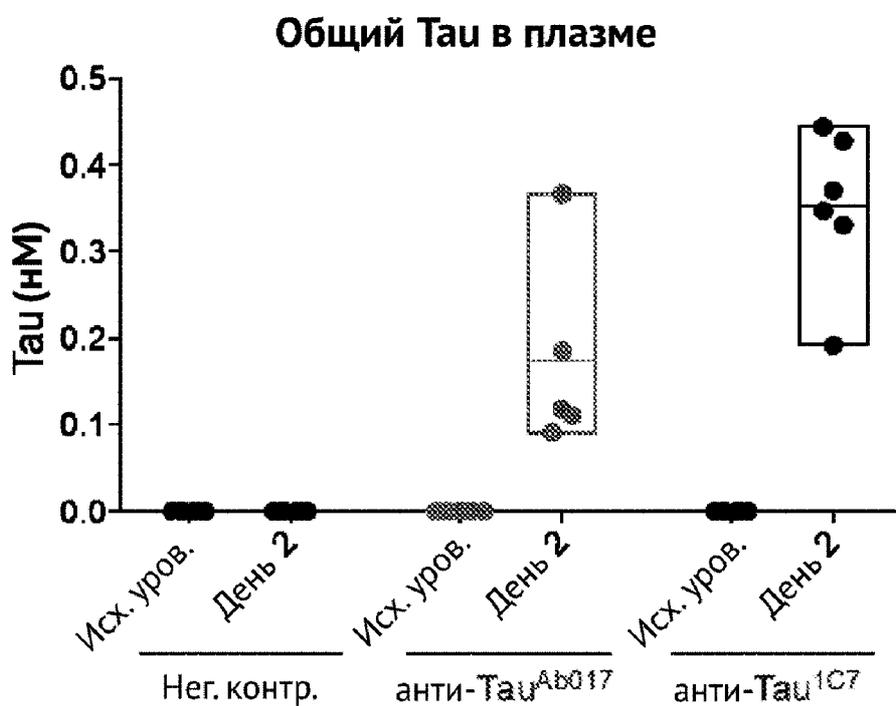


Фиг. 16D

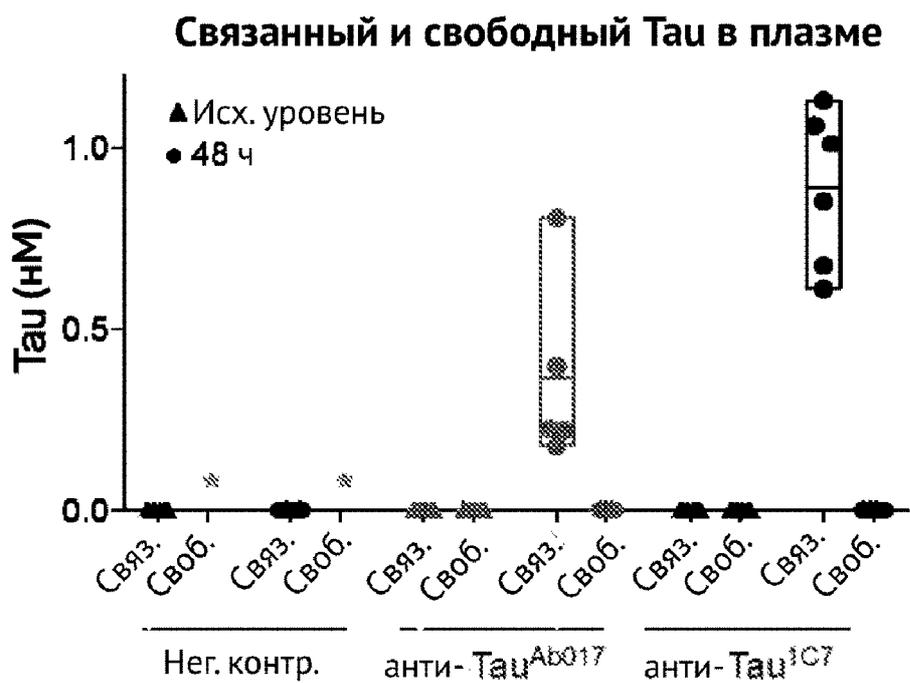


31/44

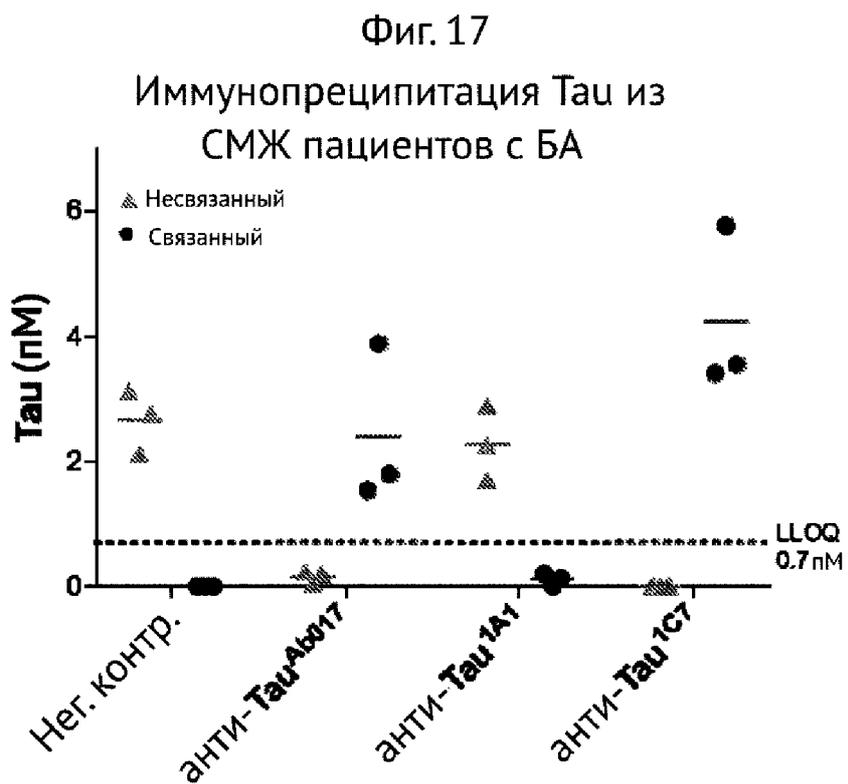
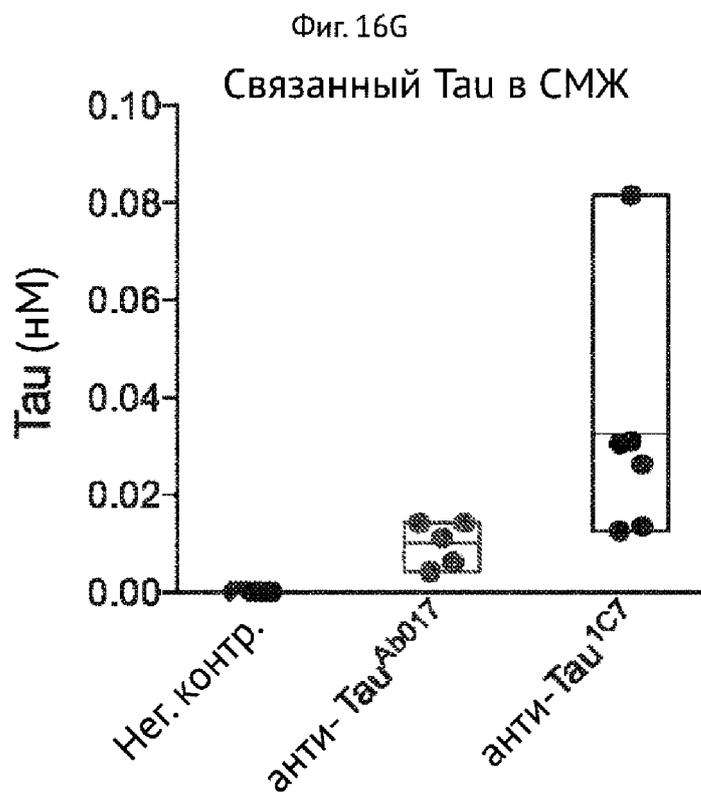
Фиг. 16Е



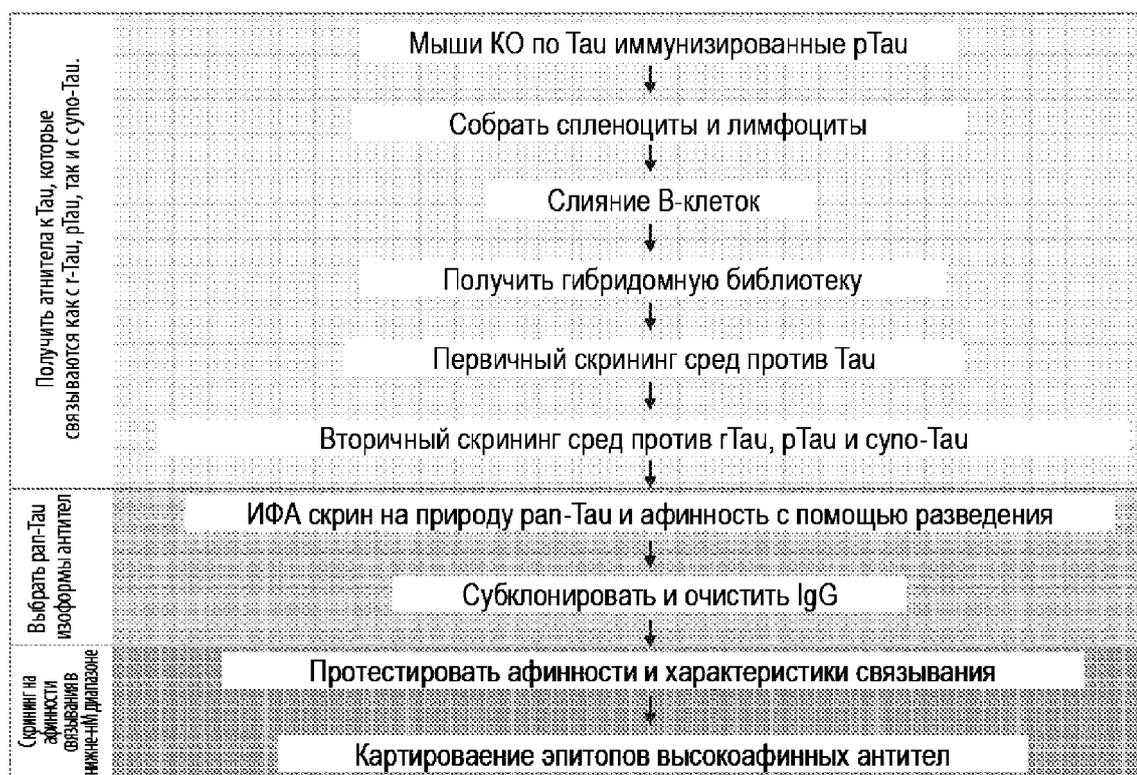
Фиг. 16F



*Свободный Tau не измерялся в образцах Нег. контр.

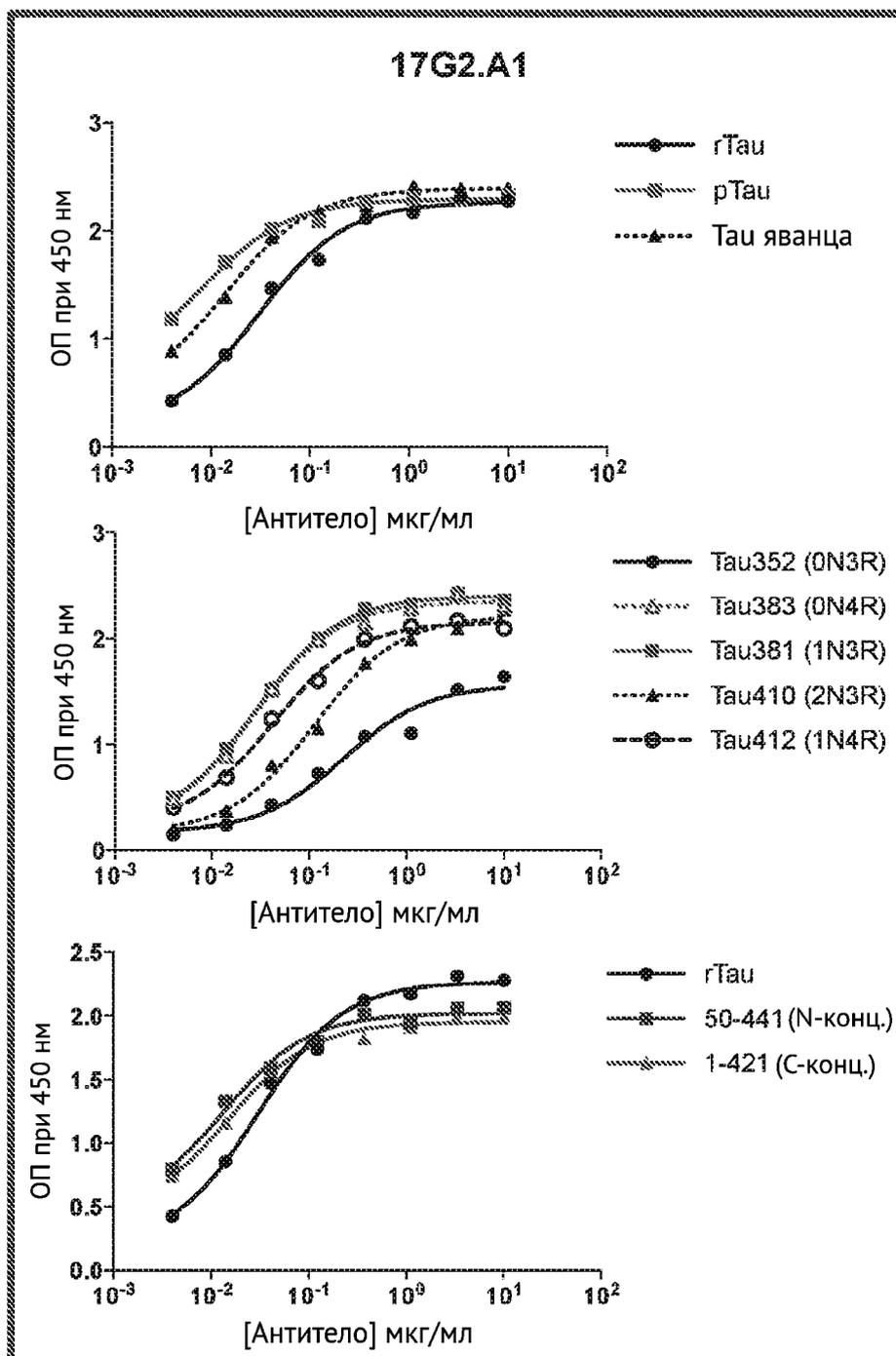


Фиг. 18

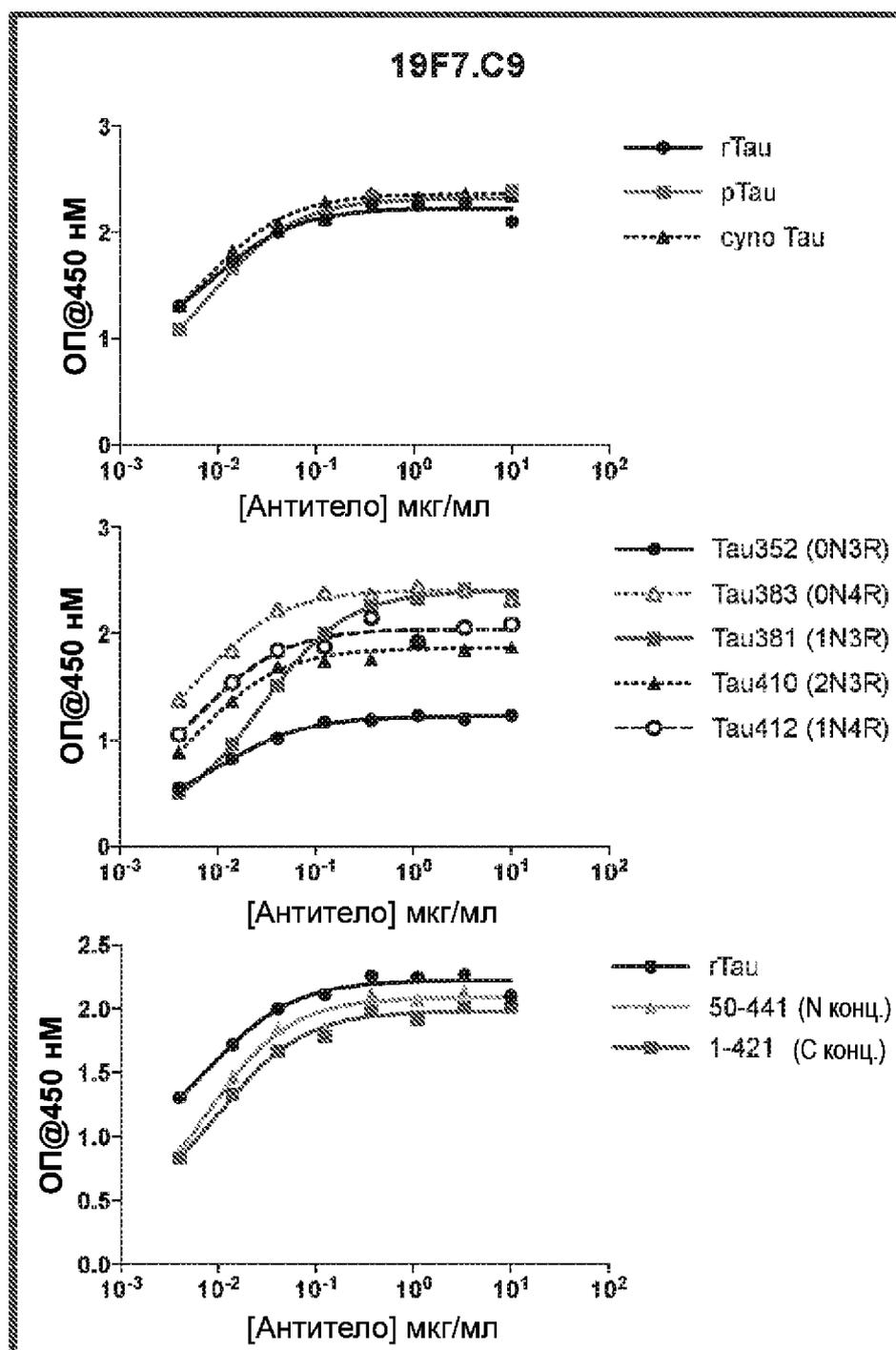


34/44

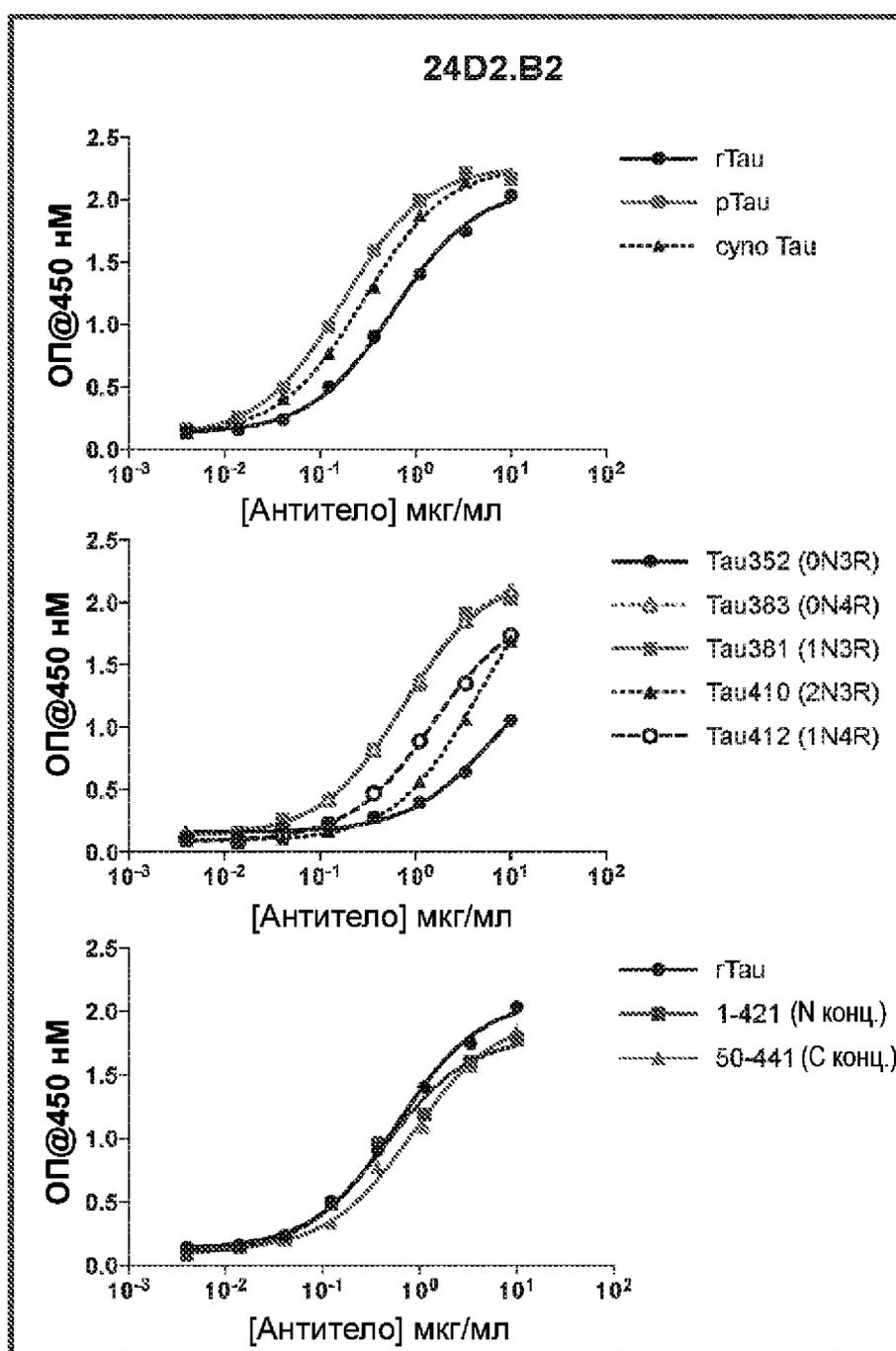
Фиг. 19А



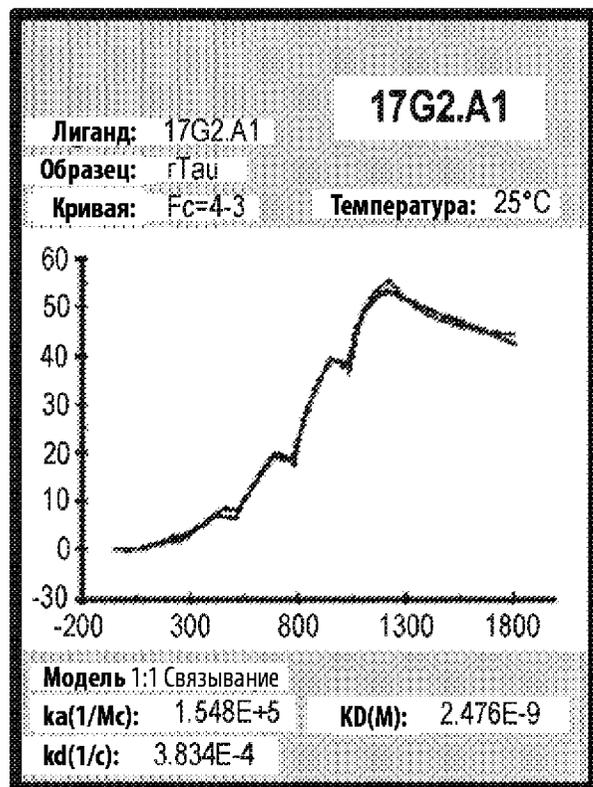
Фиг. 19В



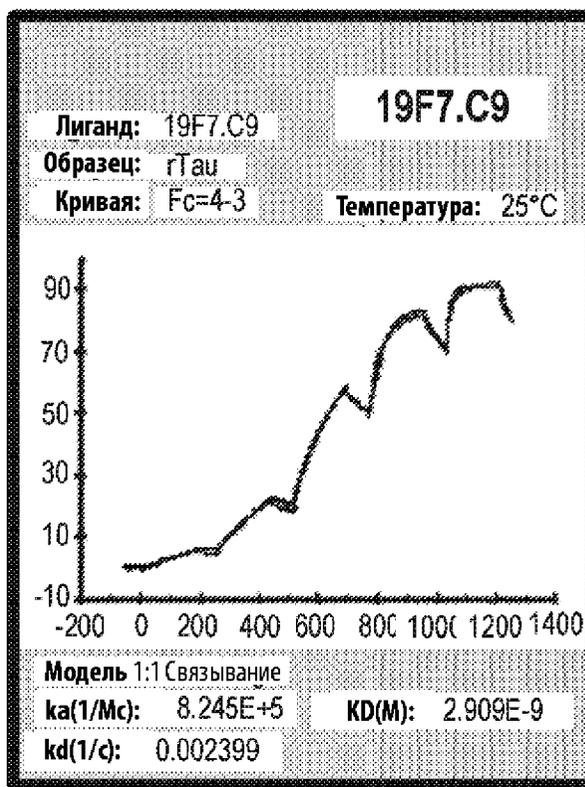
Фиг. 19С



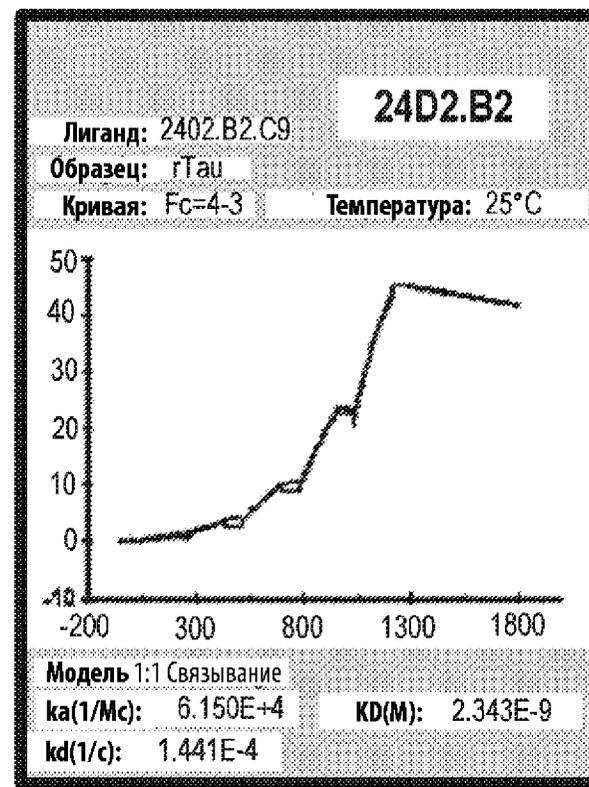
Фиг. 20А

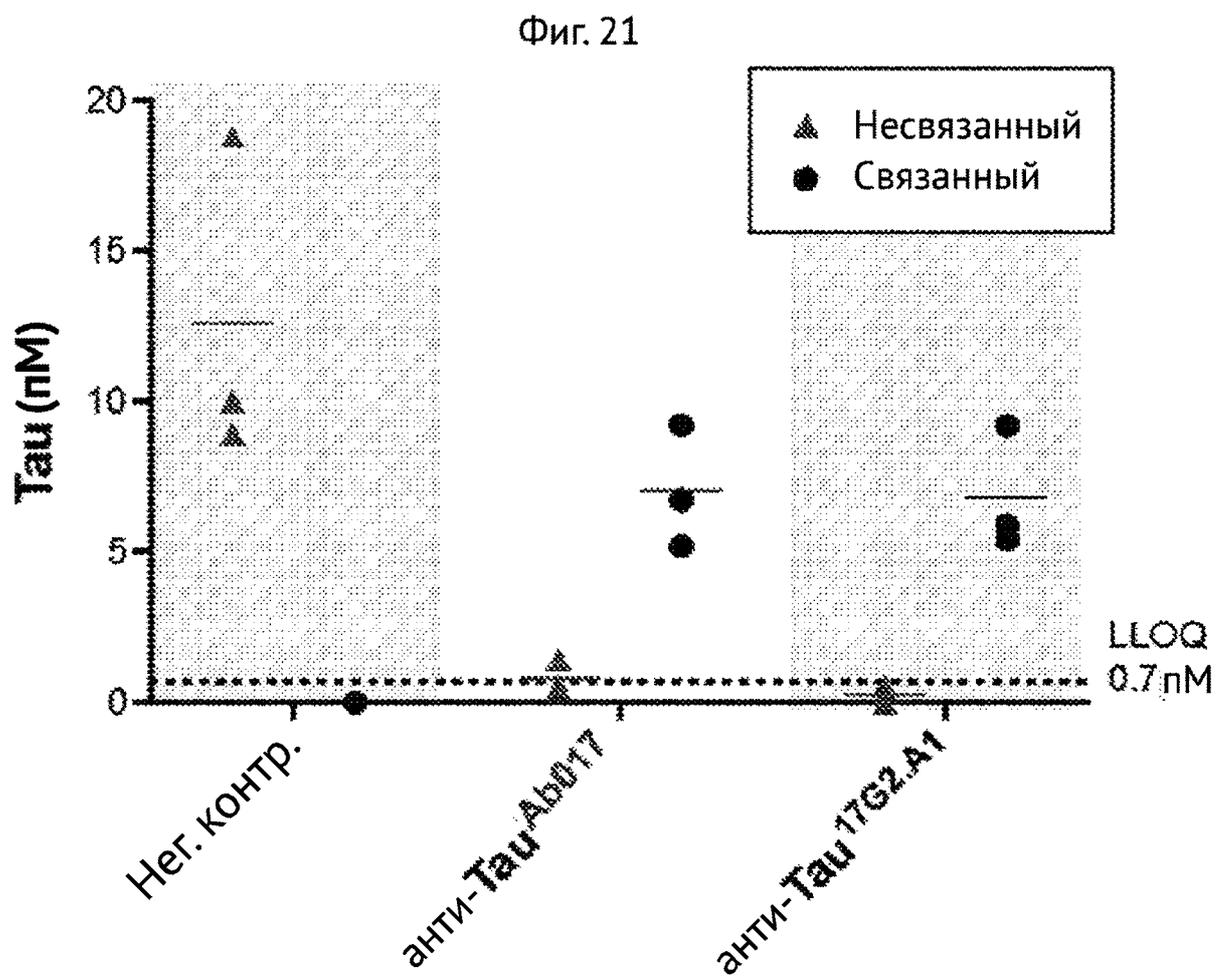


Фиг. 20В



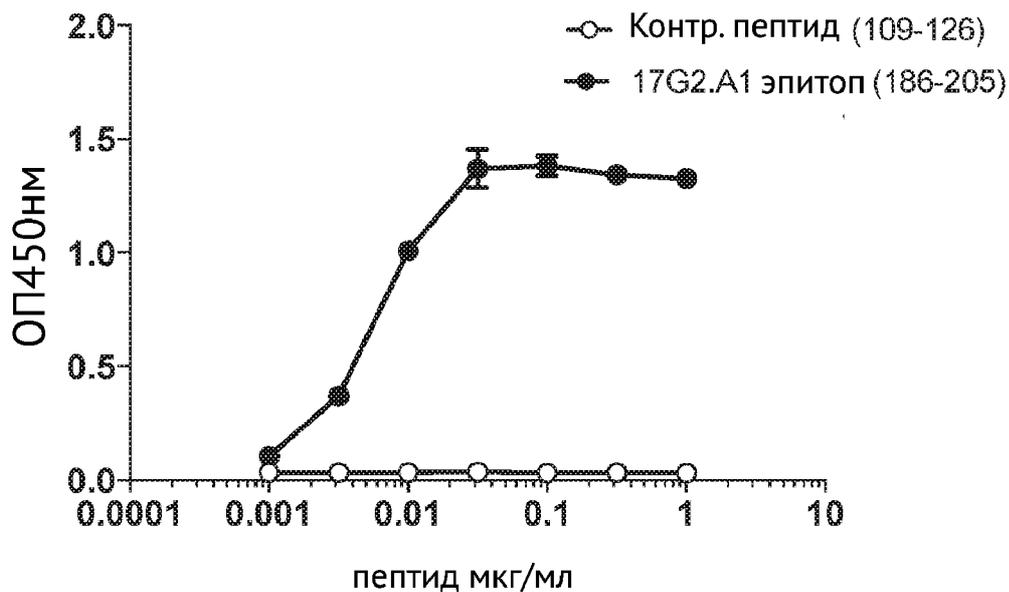
Фиг. 20С





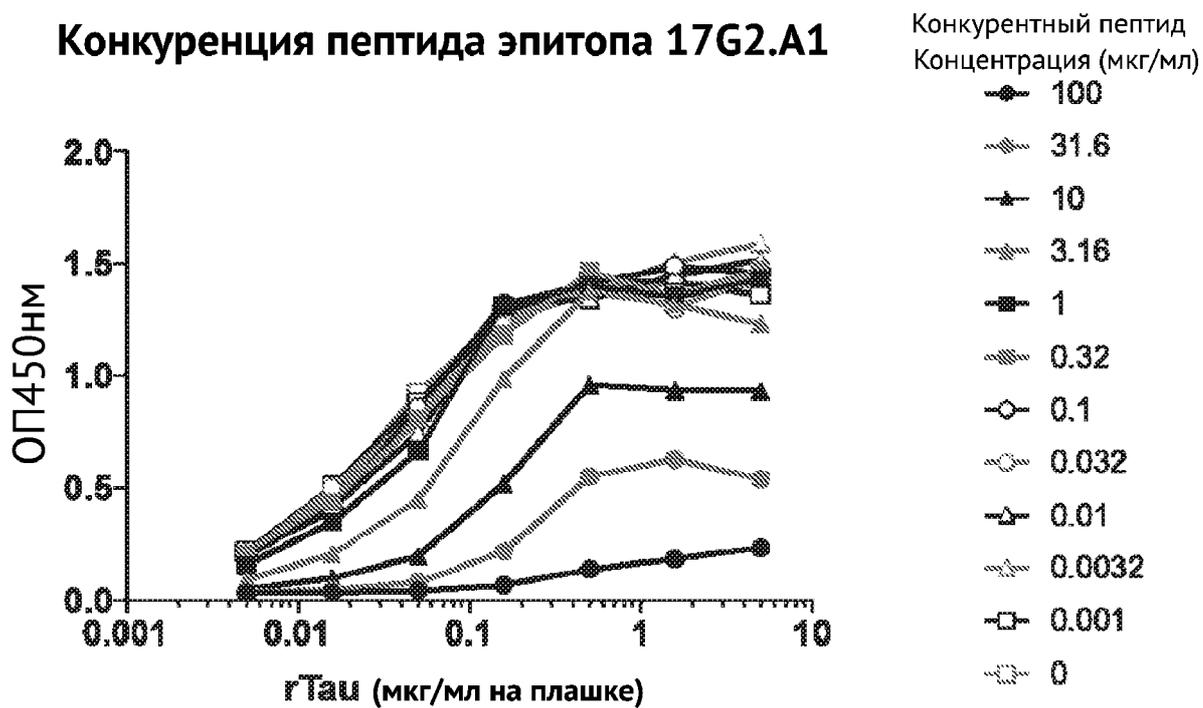
Фиг. 22А

17G2.A1 связывание с пептидами Tau

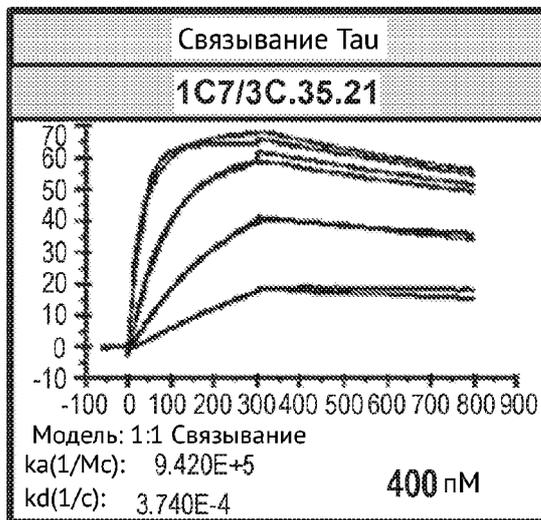


Фиг. 22В

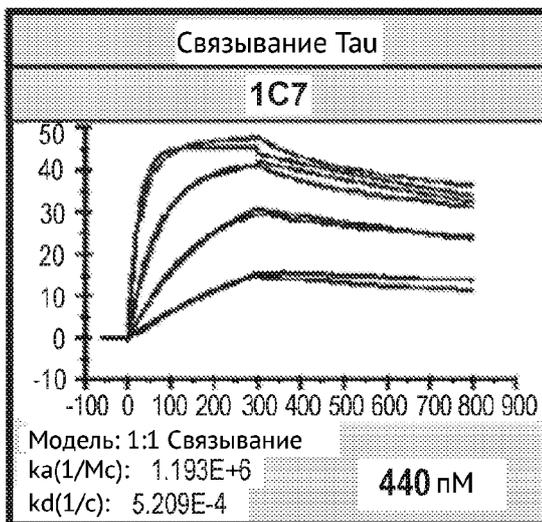
Конкуренция пептида эпитопа 17G2.A1



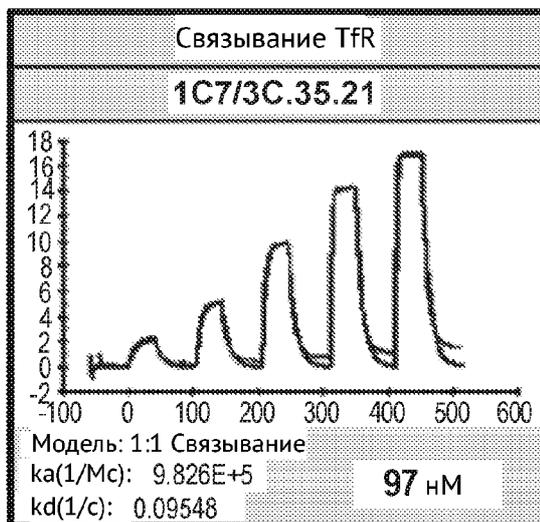
Фиг. 23А



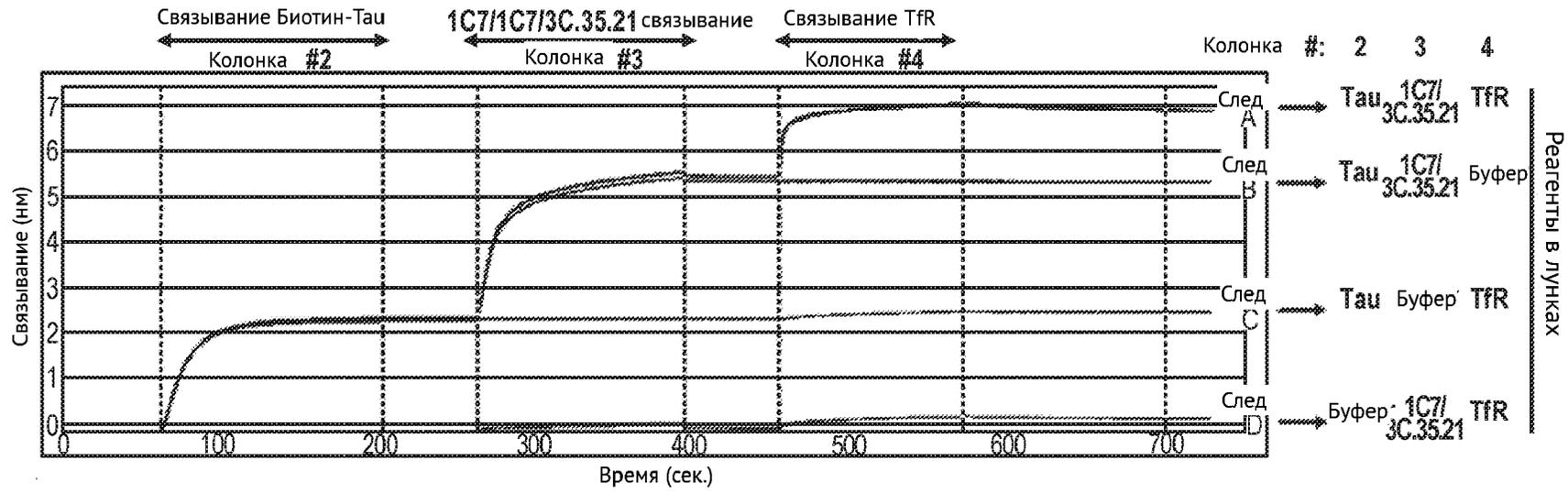
Фиг. 23В



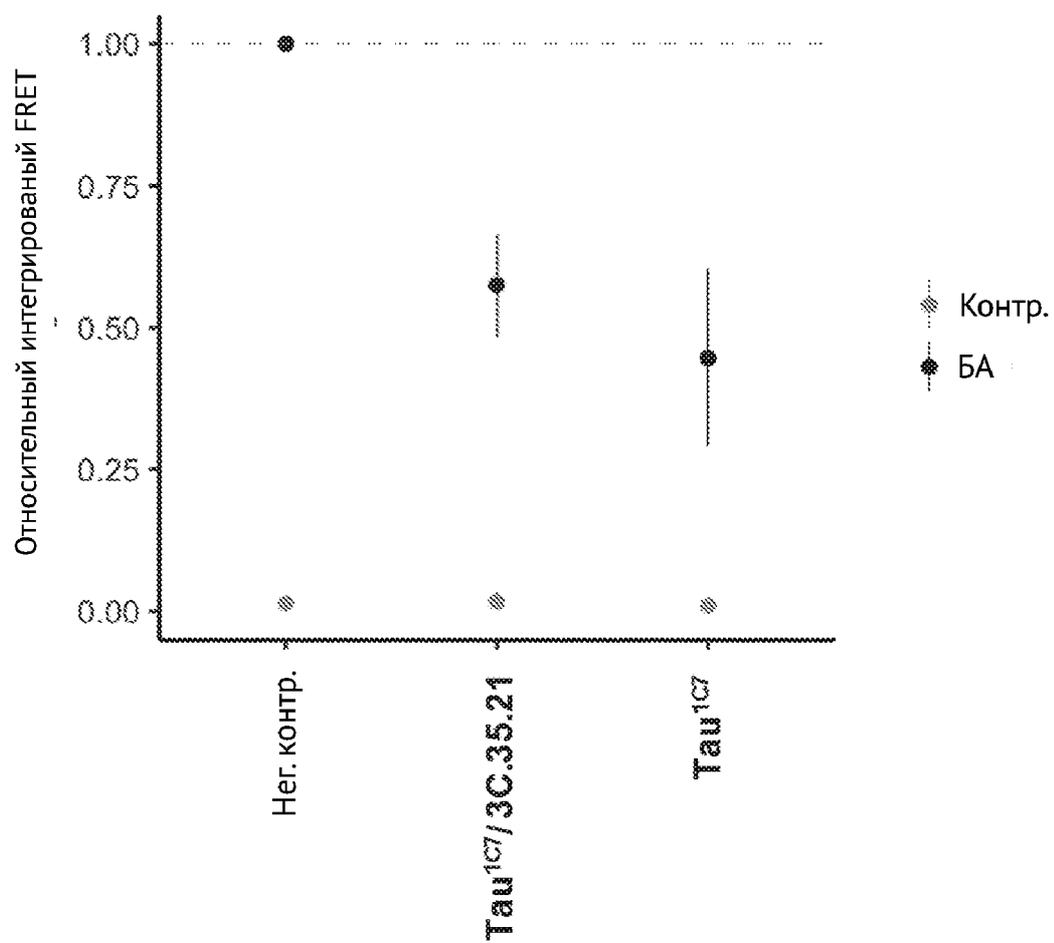
Фиг. 23С



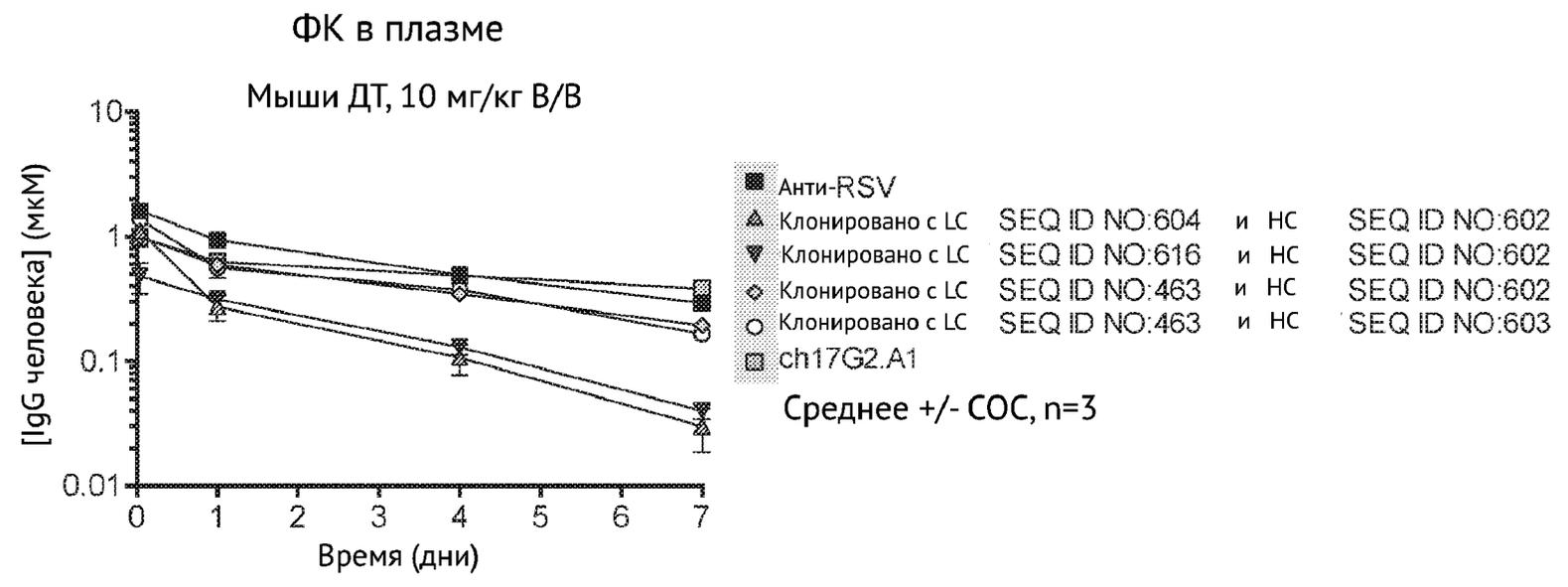
Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26А



Фиг. 26В

Антитело				CL (мл/день/кг)
Анти- RSV				11.5
Клонировано с LC	SEQ ID NO:604	и HC	SEQ ID NO:602	48.8
Клонировано с LC	SEQ ID NO:616	и HC	SEQ ID NO:602	49.9
Клонировано с LC	SEQ ID NO:463	и HC	SEQ ID NO:602	17.4
Клонировано с LC	SEQ ID NO:463	и HC	SEQ ID NO:603	17.8
ch17G2 A1				8.3