

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041777**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.01

(21) Номер заявки
201891186

(22) Дата подачи заявки
2016.12.14

(51) Int. Cl. **C07K 16/10** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

(31) **62267652**

(32) **2015.12.15**

(33) **US**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/US2016/066658**

(87) **WO 2017/106346 2017.06.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Балакришнан Мини, Карр Брайан А.,
Корбин Джон, Пэйс Крэйг С., Томсен
Натан Д., Чжан Сюэ (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) BOURNAZOS STYLIANOS ET AL.: "Broadly Neutralizing Anti-HIV-1 Antibodies Require Fc Effector Functions for In Vivo Activity", CELL, CELL PRESS, US, vol. 158, no. 6, 11 September 2014 (2014-09-11), pages 1243-1253, XP029055523, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2014.08.023 abstract, page 1247; figure 3, page 1249, right-hand column, paragraph 3 - page 1250, left-hand column, paragraph 1, figure 5

WO-A2-2012030904

WO-A1-2012106578

JONATHAN ZALEVSKY ET AL.: "Enhanced antibody half-life improves in vivo activity", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 28, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 157-159, XP055395562, US, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.1601, page 157, right-hand column, paragraph 1, page 158; figure 2

ROY JEFFERIS ET AL.: "Human immunoglobulin allotypes", MABS, vol. 1, no. 4, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 1-7, XP055096625, DOI: 10.4161/mabs.1.4.9122, page 5, right-hand column, paragraph 1, table 4

LAURA M WALKER ET AL.: "Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies", NATURE, MACMILLAN JOURNALS LTD., ETC, vol. 477, no. 7365, 22 September 2011 (2011-09-22), pages 466-470, XP002711539, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE10373, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.nature.com/nature/journal/v477/n7365/pdf/nature10373.pdf> [retrieved on 2011-08-17] the whole document

Arvind Rajpal ET AL.: "Introduction: Antibody Structure and Function" In: "Therapeutic Fc-Fusion Proteins", 19 February 2014 (2014-02-19), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, XP055198075, ISBN: 978-3-52-733317-2, pages 1-44, DOI: 10.1002/9783527675272.ch01, the whole document

(57) В настоящем изобретении предложены новые антитела к ВИЧ с улучшенными терапевтическими свойствами, связанные фармацевтические композиции и способы их применения.

B1

041777

041777 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/267 652, поданной 15 декабря 2015 года, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Заявление относительно перечня последовательностей

Перечень последовательностей, относящийся к настоящему документу, предоставляется в текстовом формате вместо бумажной копии и тем самым включен в настоящий документ в описание посредством ссылки. Название текстового файла, содержащего перечень последовательностей, - GILE_112_01WO_ST25.txt. Текстовый файл, созданный 13 декабря 2016 года, имеет размер примерно 640 КБ и отправлен в электронном виде через EFS-Web.

Область техники

Данное изобретение относится к антителам и их антигенсвязывающим фрагментам для лечения и предотвращения инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В частности, настоящее изобретение относится к новым антителам к ВИЧ и их антигенсвязывающим фрагментам, включая нейтрализующие антитела широкого спектра действия к ВИЧ и их антигенсвязывающие фрагменты, фармацевтическим композициям, содержащим такие антитела и их фрагменты, и способам применения этих антител и фрагментов для снижения репликации ВИЧ и для лечения и предотвращения ВИЧ-инфекции.

Уровень техники

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и связанные заболевания являются одной из важнейших проблем общественного здравоохранения во всем мире. Мишенью большинства одобренных в настоящее время методов лечения ВИЧ-инфекции является вирусная обратная транскриптаза, протеазные ферменты и интегразы, но с этими видами лечения связаны такие проблемы как резистентность ВИЧ к таким существующим лекарственным средствам, долгосрочная токсичность и то, что пациенты не следуют ежедневным схемам приема в достаточной степени. По указанному важной задачей является обнаружение и разработка новых лекарств от ВИЧ.

В WO 2012/030904 описаны человеческие антитела к ВИЧ, полученные из В-клеток памяти ВИЧ-инфицированных доноров, способные ингибировать инфекцию видами ВИЧ-1 из многих клад. Однако терапевтическое применение этих антител ограничено в силу проблем с иммуногенностью, фармакокинетикой, антигенной специфичностью, эффекторной функцией и изготовлением. Соответственно, в данной области техники существует потребность в новых антителах к ВИЧ, перспективных для применения в терапевтических целях.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены, среди прочего, композиции и способы лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции.

В одном варианте реализации настоящее изобретение включает выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий один или более определяющих комплементарность участков (CDR) тяжелой цепи и один или более CDR легкой цепи антитела PGT121 LO6 (согласно системам нумерации Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему определяющие комплементарность участки 1-3 (CDR 1-3) тяжелой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 362, 364 и 367, и CDR легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 395, 396 и 397, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат от нуля до восьми (или от нуля до четырех) аминокислотных замен в CDR и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат одно или более из следующего: тяжелую цепь иммуноглобулина аллотипа IgG1m17; легкую цепь Лямбда2; константную область тяжелой цепи, содержащую одну или более из следующих аминокислотных замен: Ala в положении 236, Asp в положении 239, Leu в положении 330, Glu в положении 332, Leu в положении 428 и Ser в положении 434 (согласно нумерации ЕС); и вариабельная область тяжелой цепи, содержащую одно или более из следующего: Ser-Ser-Val или Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, Gln в положении 39, Asn в положении 60, His в положении 68, любой из Lys, His или Thr в положении 105, Leu в положении 2, Ala в положении 32 и Ala в положении 95 (согласно нумерации Кабата). В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит два или более определяющих комплементарность участков (CDR) тяжелой цепи и два или более CDR легкой цепи антитела PGT121 LO6 (согласно нумерации Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер). В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все три определяющие комплементарность участка (CDR) тяжелой цепи и все три CDR легкой цепи антитела PGT121 LO6 (согласно нумерации Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер). В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь аллотипа IgG1m17. В конкретных вариантах реализации константная область тяжелой цепи содержит Lys в положении 214, Glu в положении 356, Met в положении 358 и Ala в положении 431 (согласно нумерации ЕС). В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело содержит константную область тяжелой цепи (Fc) любого из следующих антител: PGT121.42, PGT121.43, PGT121.60, PGT121.61, PGT121.54, PGT121.55, PGT121.64 и PGT121.65. В конкретных вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем

изобретении, константная область тяжелой цепи (Fc) приведена в любой из SEQ ID NO: 252, 255, 266, 267, 268, 269, 272, и 273. В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь Лямбда2. В некоторых вариантах реализации легкая цепь содержит одно или более из следующих аминокислотных замен (согласно нумерации Кабата): Arg в положении 67b, Pro в положении 67c и Lys в положении 103. В одном варианте реализации легкая цепь содержит одно или более из следующих аминокислотных замен (согласно системе нумерации Кабата на фиг. 1): Arg в положении 67b, Pro в положении 67c и Lys в положении 103. В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело содержит легкую цепь любого из следующих антител: PGT121.42, PGT121.43, PGT121.60, PGT121.61, PGT121.54, PGT121.55, PGT121.64 и PGT121.65. В конкретных вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, легкая цепь приведена в любой из SEQ ID NO: 338, 341, 352, 353, 354, 355, 358 и 359. В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит константную область тяжелой цепи, включающую одну или более из следующих аминокислотных замен (согласно нумерации EC): Ala в положении 236, Asp в положении 239, Leu в положении 330, Glu в положении 332, Leu в положении 428 и Ser в положении 434. В конкретных вариантах реализации константная область тяжелой цепи содержит Ala в положении 236, Asp в положении 239, Leu в положении 330 и Glu в положении 332. В конкретных вариантах реализации, константная область тяжелой цепи содержит Leu в положении 428 и Ser в положении 434. В некоторых вариантах реализации константная область тяжелой цепи содержит Ala в положении 236, Asp в положении 239, Leu в положении 330, Glu в положении 332, Leu в положении 428 и Ser в положении 434 (согласно нумерации EC). В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит константную область тяжелой цепи любого из следующих антител: PGT121.42, PGT121.43, PGT121.60, PGT121.61, PGT121.54, PGT121.55, PGT121.64 и PGT121.65. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (Fab), содержащую одну или более из следующих аминокислотных замен: Ser-Ser-Val или Thr-Gly-Val в положениях 82a- 82c, Gln в положении 39, Asn в положении 60, His в положении 68, любой из Lys, His или Thr в положении 105, Leu в положении 2, Ala в положении 32 и Ala в положении 95 (согласно нумерации Кабата). В конкретных вариантах реализации переменная область тяжелой цепи содержит Ser-Ser-Val или Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c (согласно нумерации Кабата). В конкретных вариантах реализации переменная область тяжелой цепи содержит Asn в положении 60, His в 68 и Lys, His или Thr в положении 105 (согласно нумерации Кабата). В некоторых вариантах реализации переменная область тяжелой цепи (Fab) содержит: Ser-Ser-Val или Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, Gln в положении 39, Asn в положении 60, His в положении 68 и Lys, Thr или His в положении 105 (согласно нумерации Кабата). В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, приведенную в табл. 1. В конкретных вариантах реализации моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит константную область тяжелой цепи, представленную в табл. 1. В конкретных вариантах реализации, моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь или ее переменную область, представленную в табл. 1. В сходном варианте реализации настоящее изобретение включает выделенный полинуклеотид, кодирующий моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, или тяжелую цепь или легкую цепь этого моноклонального антитела.

В другом сходном варианте реализации настоящее изобретение включает вектор, содержащий полинуклеотид по настоящему изобретению.

В другом варианте реализации настоящее изобретение включает клетку, содержащую полинуклеотид или вектор по настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации эта клетка является клеткой млекопитающих, бактерий или дрожжей.

В еще одном варианте реализации настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую моноклональное антитело или его фрагмент по настоящему изобретению, полинуклеотид по настоящему изобретению или вектор по настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации эта фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом сходном варианте реализации настоящее изобретение включает способ лечения или предотвращения инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом, включая предоставление субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В конкретных вариантах, второй терапевтический агент также предоставляется субъекту. В некоторых вариантах реализации вторым терапевтическим агентом является противовирусный агент. В еще одном варианте реализации настоящее изобретение включает способ получения моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению, включающий рекомбинантное экспрессирование моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в клетке по настоящему изобретению.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны аминокислотные последовательности вариабельного домена тяжелой цепи и вариабельного домена легкой цепи антитела PGT-121 LO6 с указанием соответствующей нумерации Кабата под каждой аминокислотой. Аминокислотные делеции обозначены знаком "-". Аминокислотные инсерции обозначены буквами нижнего регистра рядом с номером аминокислоты.

На фиг. 2 приведен график T_m домена Fab по данным измерений методом DSF для PGT121 WT и некоторых выбранных вариантов. Все протестированные варианты имеют улучшенную термическую стабильность по сравнению с PGT121 WT, судя по более высокой T_m .

На фиг. 3 приведен график попарного анализа уникальных вариантов, отличающихся только указанными аминокислотами, выявляющего мутации, которые стабилизируют или дестабилизируют Fab-домен. Показано изменение T_m различных мутантов PGT121 по сравнению с T_m PGT121 WT.

На фиг. 4 приведен график температуры плавления Fab доменов некоторых выбранных вариантов PGT121 по данным измерений методом DSC.

На фиг. 5 приведен график изменения кратности величин EC_{50} для gp120 по данным ИФА для некоторых выбранных вариантов PGT121 по сравнению с PGT121 LO6 WT. Пунктирная линия при соотношении EC_{50} , равном 1, соответствует отсутствию изменения сродства. PGT121 LO6 WT выделено рамкой. Варианты с соотношением $EC_{50} > 1$ для данного штамма gp120 (gp120BaL или gp120TRO, как показано на фигуре) демонстрируют улучшенное антигенсвязывающее сродство по сравнению с PGT121 WT, тогда как варианты с соотношением $EC_{50} < 1$ для данного штамма gp120 уменьшают антигенсвязывающее сродство по сравнению с PGT121 WT.

На фиг. 6 приведен график изменения кратности величин EC_{50} gp140 по данным ИФА для вариантов PGT121 по сравнению с PGT121 LO6 WT. Пунктирная линия с соотношением EC_{50} , равном 1, соответствует отсутствию изменения сродства. PGT121 LO6 WT выделено рамкой. Варианты с соотношением $EC_{50} > 1$ для данного штамма gp140 (p140 BaL и gp140 SHIV SF162P3) демонстрируют улучшенное антигенсвязывающее сродство по сравнению с PGT121 WT, тогда как варианты с соотношением $EC_{50} < 1$ для данного штамма gp120 имеют уменьшенное антигенсвязывающее сродство по сравнению с PGT121 WT.

На фиг. 7 приведен график значений EC_{50} (нМ) для вариантов PGT121, определенных против рекомбинантного gp120 от 7 уникальных штаммов ВИЧ (BaL, pRHPA4259, qh0692, 6535, pCAAN5342, pWITO4160 и AC10.0). В отличие от PGT121 WT, статистически значимой разницы в связывании gp120 между конкретными вариантами PGT121.42, PGT121.60, PGT121.61 и PGT121.65 не наблюдается.

На фиг. 8А-8Н представлены графики результатов ИФА при использовании различных рекомбинантных внеклеточных доменов человека $FC\gamma R$ и Fc и Fab вариантов PGT121 WT (8А, $FC\gamma RI$; 8В, $FC\gamma RIII-176F$; 8С, $FC\gamma RIII-176V$, 8D, $FC\gamma RII-167H$, 8Е, $FC\gamma RIII-167R$; 8F, $FC\gamma RIIB$; 8G, $FC\gamma RIIB-NA1$; 8H, $FC\gamma RIIB-NA2$). Биотинилированные внеклеточные домены человека $FC\gamma R$ фиксировали на покрытых нейтровидином 384-луночных планшетах в концентрации 0,5 мкг/мл. Проводили 12 точечные титрования ИФА с указанными антителами, данные аппроксимировали 4-параметрической кривой дозозависимости и рассчитывали значения EC_{50} . Серая линия расположена на уровне среднего геометрического значений EC_{50} , определенных в нескольких индивидуальных экспериментах (каждая точка данных представляет собой индивидуальный эксперимент, проведенный в двух повторах).

На фиг. 9 показано, что PGT121 WT и Fab-варианты связываются с рекомбинантным Env ВИЧ в трансфицированных клетках человека. Рекомбинантный Env BaL ВИЧ трансфицировали в клетки HEK293Т. Трансфицированные клетки инкубировали с указанными антителами в разных концентрациях. После проточной цитометрии собранные значения MFI (среднекратный прирост) аппроксимировали кривой нелинейной регрессии дозозависимости.

На фиг. 10 показано кратное изменение EC_{50} связывания рекомбинантного Env ВИЧ для вариантов PGT121, по сравнению с PGT121 WT. Пунктирная линия при соотношении EC_{50} , равном 1, соответствует отсутствию изменения сродства. Варианты с соотношением $EC_{50} > 1$ для данного рекомбинантного штамма Env ВИЧ (BaL или US657, как показано на фиг.) демонстрируют улучшенное антигенсвязывающее сродство по сравнению с PGT121 WT, тогда как варианты с соотношением $EC_{50} < 1$ для данного штамма рекомбинантного штамма Env ВИЧ имеют уменьшенное антигенсвязывающее сродство по сравнению с PGT121 WT.

На фиг. 11 показаны результаты скрининга выдержки при низком pH для PGT121 и вариантов на фоне Fc WT. Изменение в % мономера, по данным SEC (где мономер определяется как одиночная полная молекула IgG) после 1 ч выдержки при низком pH при pH 3,5 после элюирования из смолы с А-белком, наносится на график для каждого антитела в буферах с различным содержанием NaCl, как показано на фигуре. Значения ниже 0% указывают на уменьшение содержания мономера и соответствующее увеличение агрегата антител во время скрининга выдержки при низком pH. Пунктирная и штрихпунктирная линии указывают значения для PGT121 WT (в рамке) в буферах, содержащих 0 и 10 mM NaCl, соответственно. Показаны варианты с улучшенной или пониженной эффективностью по сравнению с PGT121 LO6.

На фиг. 12 показаны результаты скрининга выдержки при низком pH для вариантов PGT121 на фо-

не DEALLS Fc. Конструкции DEALLS Fc содержат следующие аминокислотные замены по сравнению с PGT121 LO6: G236A, S239D, A330L, I332E, M428L и N434S. Изменение % мономера, по данным SEC (где мономер определяется как одиночная полная молекула IgG) после 1 ч выдержки при низком pH при pH 3,5 в буферной смеси, наносится на график для каждого антитела в буферах с различным содержанием NaCl, как показано на фиг. Значения ниже 0% указывают на уменьшение содержания мономера и соответствующее увеличение агрегата антител во время скрининга выдержки при низком pH. Пунктирная и пунктирная линия указывают средние значения для PGT121 WT (в рамке) в буферах, содержащих 0 и 40 mM NaCl соответственно. PGT121 WT (в рамке) с WT Fc показано для сравнения вместе с PGT121.56 (которое содержит PGT121 WT Fab в сочетании с DEALLS Fc). Другие протестированные варианты содержат мутации переменных доменов и демонстрируют в этом скрининге улучшенную стабильность при низком pH.

На фиг. 13 показана активация эффекторных клеток Fc вариантами и PGT121 WT, включая имеющие следующую аминокислотную замену по сравнению с PGT121 WT (нумерация EC): S239D и I332E (DE); G236A, S239D и I332E (DEA); S239D, A330L и I332E (DEL); G236A, S239D, A330L и I332E (DEAL); и S239D, H268F, S324T и I332E (FTDE). Рекombинантный Env 92HT593 ВИЧ трансфицировали в клетки HEK293T. Трансфицированные клетки инкубировали с указанными антителами в разных концентрациях и сконструированными Т-клетками Jurkat, экспрессирующими человеческий FcγRIIIA, сцепленный с репортером люциферазы NFAT. Активацию эффекторных клеток антителами измеряли по активности люциферазы. На фиг. 14 приведен график кратного изменения антителозависимой активации эффекторных клеток для Fc вариантов PGT121 по сравнению с PGT121 WT, включая показанные на фиг. 13, и еще одного варианта, содержащего следующие аминокислотные замены по сравнению с PGT121 WT (нумерация EC): G236A, S267E, H268F, S324T и I332E (EFTEA). Антителозависимая активация эффекторных клеток представлена AUC нерегрессионной кривой дозозависимости, показанной на фиг. 14. Пунктирная линия на уровне соотношения = 1 соответствует отсутствию изменений в активности антител. Варианты с соотношениями AUC > 1 для данного рекомбинантного штамма Env ВИЧ (BaL или 92HT593, как показано на фиг.) обладают улучшенной активностью по сравнению с PGT121 WT, тогда как вариант с коэффициентом AUC < 1 для данного рекомбинантного штамма Env ВИЧ имеет уменьшенную активность по сравнению с PGT121 WT.

На фиг. 15 приведен график кратного изменения антителозависимой активации эффекторных клеток для Fab вариантов PGT121 с мутацией DEAL Fc по сравнению с Fab вариантом PGT121 WT с мутацией DEAL Fc. Антителозависимая активация эффекторных клеток представлена AUC кривой нерегрессионной кривой дозозависимости для данного антитела. Пунктирная линия на уровне соотношения = 1 соответствует отсутствию изменений в активности антител. Варианты с соотношениями AUC > 1 для данного рекомбинантного штамма Env ВИЧ (US657 или 92HT593, как показано на фиг.) обладают улучшенной активностью по сравнению с PGT121 WT Fab, тогда как варианты с соотношениями AUC < 1 для данного рекомбинантного штамма Env ВИЧ имеют уменьшенную активность по сравнению с Fab вариантом PGT121 WT. Следует отметить, что активность некоторых антител по настоящему изобретению была в 10 раз выше, чем активность антитела PGT-121, исходя из количественного определения площади под кривой (AUC).

На фиг. 16 приведен график кратного изменения AUC в анализе активации эффекторных клеток с использованием трансфицированных Env HT593 клеток HEK293 мутантов PGT121.60 и PGT121.61 по сравнению с мутантом PGT121.42.

На фиг. 17 приведен график, показывающий улучшение ADCC ВИЧ-инфицированных целевых CD4⁺ Т-клеток под действием PGT121.42. Типичные кривые дозозависимости для ADCC первичных CD4⁺ Т-клеток, инфицированных вирусным изолятом US657, под действием эффектор-усиленных PGT121.42 и WT PGT121. Анализ выполнен в присутствии 10 мг/мл сывороточного IgG.

На фиг. 18А и 18В приведены графики, демонстрирующие усиленное опосредованное моноцитами и РВМС уничтожение ВИЧ-инфицированных целевых CD4⁺ Т-клеток антителом PGT121.42 в присутствии 1 мг/мл сывороточного IgG. Типичные кривые дозозависимости PGT121.42 и PGT121 для донорских CD4⁺ Т-клеток, инфицированных *in vitro* вирусным изолятом US657, с использованием либо выделенных аутологичных РМВС (А), либо аутологичных моноцитов (В).

На фиг. 19А и 19В приведены графики, демонстрирующие нейтрализующую активность PGT121 и его вариантов против панели изолятов с двойным и/или смешанным тропизмом (изоляты DM и X4, 19А) или R5-тропизмом (изоляты R5, 19В) с помощью анализа нейтрализации Monogram PhenoSense. Для каждого варианта антитела активность в отношении любого данного изолята выражена относительно PGT121 (IC₅₀ варианта/IC₅₀ PGT121). Каждая точка представляет собой один изолят. Отрезки представляют собой медиану IC₅₀ для изолятов, с межквартильным диапазоном.

На фиг. 20 приведен график, показывающий нейтрализующую активность вариантов против большой панели клинических изолятов с помощью анализа нейтрализации Monogram PhenoSense. Каждый кружок представляет собой один изолят. Для каждого антитела активность в отношении данного изолята показана относительно PGT121 (IC₉₅ варианта/IC₉₅ PGT121).

На фиг. 21 приведен график, показывающий нейтрализующую активность для вариантов PGT121

против панели из 5 штаммов ВИЧ-1 с помощью анализа на основании линии клеток СЕМ-NK γ -CCR5-Luc. Горизонтальная линия указывает средние геометрические значения IC₅₀ для каждого из 5 изолятов. Было обнаружено, что определенные варианты обладают улучшенной эффективностью нейтрализации по сравнению с PGT121 (вплоть до 2-кратной) против нескольких изолятов, но не обязательно всех протестированных изолятов.

На фиг. 22 приведен график, показывающий оценку иммуногенности цельной молекулы PGT121 WT и некоторых выбранных вариантов, протестированных на первичных клетках из группы от 50 доноров. VRCO1 является антителом к ВИЧ, а A33 является положительным контролем, показавшим ответы антител к лекарственному средству в ходе клинических испытаний фазы I (Welt et al. 2003. Clin Cancer Res. 9: 1338-1346).

На фиг. 23А и 23В приведены графики, показывающие значения EC₅₀ FcRn по данным ИФА при pH 6,0 для PGT121 WT (фиг. 23В) и некоторых выбранных вариантов (2 фиг. 3А и 23В).

На фиг. 24 приведен график, показывающий профили зависимости сывороточной концентрации от времени для PGT121.1 (треугольники) и PGT121.42 (кружки) после болюсного в/в введения в дозе 1 мг/кг ранее не получавшим терапии яванским макаком (n=2). Каждый значок представляет собой измеренную концентрацию от каждого отдельного животного, а линия представляет собой среднее значение для двух субъектов.

На фиг. 25 приведен график, показывающий профили зависимости сывороточной концентрации от времени для PGT121.1 (треугольники), PGT121.42 (кружки), PGT121 LS (незаштрихованные кружки) и PGT121.60 (незаштрихованные квадраты) в/в введения в дозе 10 мг/кг ранее не получавшим терапии яванским макаком (n=3). Каждый значок представляет собой измеренную концентрацию от каждого отдельного животного, а линия представляет собой среднее значение для трех субъектов.

На фиг. 26 приведен график, показывающий активацию эффекторной клетки антителом PGT121 (незаштрихованные кружки) и мутантным PGT121.60 (заштрихованные кружки) в анализе активации эффекторной клетки с использованием трансфицированных E μ v HT593 клеток HEK293.

На фиг. 27 приведен график, показывающий ADCC-активность ВИЧ-инфицированных целевых CD4⁺ Т-клеток под действием выбранного набора вариантов PGT121. Показаны типичные кривые дозозависимости ADCC для уничтожения первичных CD4⁺ Т-клеток, инфицированных вирусным изолятом US657, под действием эффектор-усиленных вариантов PGT121.

На фиг. 28 приведен график, показывающий усиленную ADCC-активность варианта PGT121, PGT121.60 по сравнению с PGT121 в присутствии конкурирующего сывороточного человеческого IgG 5 мг/мл. Показано уничтожение линии CD4-клеток с репортером СЕМ.NK γ .CCR5.Luc, инфицированных изолятом ВИЧ-1 US657, с использованием первичных NK-клеток человека от двух здоровых доноров.

На фиг. 29А и 29В показана повышенная эффективность вариантов PGT121 против R5-, X4- и D/M-вирусов. Фиг. 29А: кратность уповышения эффективности отдельных Fab вариантов PGT121 по сравнению с PGT121 WT для R5-вирусов и X4- и D/M-вирусов. Фиг. 29В: кратность увеличения или изменения эффективности (IC₅₀) вариантов PGT121 по сравнению с PGT121 WT против R4-вирусов или R5-вирусов. R5-вирусы = R5-тропические вирусы, предпочитают использовать рецептор CCR5; X4=R4-тропические вирусы, предпочитают использовать рецептор CXCR4; D/M вирусы = двойной/смешанный, демонстрирующие и R5-, и X4-тропизм.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение основано, в частности, на выявлении новых нейтрализующих антител к ВИЧ с благоприятными свойствами для применения в терапевтических целях. Настоящее изобретение относится к этим антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, а также к соответствующим фармацевтическим композициям и способам их применения, например, для лечения и предотвращения ВИЧ и связанных заболеваний и расстройств.

Определения и сокращения

Термины в единственном числе могут обозначать один или более предметов, если иное специально не оговорено.

Термин "примерно" обозначает количество, уровень, значение, число, частоту, процент, измерение, размер, вес или длину, которые варьируются на величину вплоть до 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% по сравнению с эталонным количеством, уровнем, значением, числом, частотой, процентом, измерением, размером, весом или длиной. В любом варианте реализации, обсуждаемом в контексте численного значения, используемого в сочетании с термином "примерно", особо предполагается, что термин "примерно" может быть опущен.

Если контекст не требует иного, в настоящем описании и формуле изобретения термин "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", должны толковаться в открытом, неисключительном смысле, то есть "включая, среди прочего". В тех случаях, когда термины "содержать" или "содержащий" используются в настоящем изобретении, подразумевается, что изобретение также включает варианты осуществления, в которых эти термины заменены терминами "состоят из" или "состоят в основном из" или "состоящий из" или "состоящий в основном из".

Под понятием "состоящий из" подразумевается включающий и ограничивающийся элементами, ко-

торые следуют за фразой "состоящей из". Таким образом, фраза "состоящий из" указывает, что перечисленные элементы являются необходимыми или обязательными и что никакие другие элементы присутствовать не могут.

Под понятием "состоящий в основном из" подразумевается включающий любые элементы, перечисленные после этой фразы, и ограниченный другими элементами, которые не мешают или способствуют активности или действию, указанным в раскрытии изобретения для перечисленных элементов. Таким образом, фраза "состоящий в основном из" указывает, что перечисленные элементы необходимы или обязательны, но другие элементы являются необязательными и могут присутствовать или не присутствовать в зависимости от того, влияют ли они на активность или действие перечисленных элементов.

Ссылка по всему указанному описанию на "один вариант реализации" или "вариант реализации" означает, что конкретная особенность, структура или характеристика, описанные в связи с этим вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом, фразы "в одном варианте реализации" или "в варианте реализации", встречающиеся в разных местах по всему описанию, не обязательно относятся к одному и тому же варианту реализации. Кроме того, конкретные особенности, структуры или характеристики могут комбинироваться любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах реализации. "Увеличенная" или "повышенное" количество обычно представляет собой "статистически значимое" количество и может включать увеличение в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 или более раз (например, 100, 500, 1000 раз) (включая все целые числа и десятичные знаки между ними и выше 1, например, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 и т.д.) от количества или уровня, описанных в настоящем изобретении. Это количество может также включать в себя увеличение по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 500% или по меньшей мере на 1000% от количества или уровня, описанных в настоящем изобретении.

"Уменьшенное" или "пониженное" или "меньшее" количество обычно представляет собой "статистически значимое" количество и может включать уменьшение, примерно в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 или более раз (например, 100, 500, 1000 раз) (включая все целые числа и десятичные знаки между ними и выше 1, например, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 и т.д.) от количества или уровня, описанных в настоящем изобретении. Это количество может также включать уменьшение по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 500% или по меньшей мере на 1000% от количества или уровня, описанных в настоящем изобретении. "Композиция" может содержать активный агент, например контрастный агент и носитель, инертный или активный, например, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию. В конкретных вариантах реализации композиции являются стерильными, практически не содержащими эндотоксинов или нетоксичными для реципиентов при используемой дозировке или концентрации.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает среди прочего адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которое было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США как приемлемое для применения у людей или домашних животных. Термины "млекопитающее" и "субъект" включают являющиеся и не являющиеся человеком млекопитающих, таких как, например, человек, мышь, крыса, кролик, обезьяна, корова, свинья, овцы, лошадь, собака и кошка.

Используемый в настоящем изобретении термин "буфер" обозначает фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое стабилизирует pH фармацевтического препарата. Подходящие буферы хорошо известны в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые буферы включают, среди прочего, ацетатные буферы, гистидиновые буферы, цитратные буферы, сукцинатные буферы, трис-буферы и фосфатные буферы. В некоторых вариантах реализации концентрация буфера составляет от примерно 0,01 до примерно 1000 мМ, от примерно 0,1 до примерно 1000 мМ, от примерно 0,1 до примерно 500 мМ, от примерно 0,1 до примерно 200 мМ, от примерно 0,1 до примерно 100 мМ, от 1 до 1000 мМ, от примерно 1 до примерно 500 мМ, от примерно 1 до примерно 200 мМ, от примерно 1 до примерно 100 мМ, от примерно 1 до примерно 50 мМ, от примерно 2 до примерно 60 мМ, от примерно 4 до примерно 60 мМ или от примерно 4 до примерно 40 мМ, от примерно 5 до примерно 20 мМ или от примерно 5 до примерно 25 мМ.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может иметь или не иметь места, и что данное описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места.

"Фармацевтическая композиция" обозначает состав соединения и среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда может включать любые фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества, с учетом вышесказанного.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" обозначает такое количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению, которое при введении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом в клетку, ткань или субъекту является достаточным для реализации лечения или полезного результата у субъекта. Количество, которое составляет "эффективное количество", будет варьироваться в зависимости от антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и его конкретного применения, а потенциально также от патологического состояния и его тяжести, способа введения и возраста субъекта, подлежащего лечению, но может быть определено обычным путем специалистом в данной области техники с учетом его собственных знаний и настоящего раскрытия изобретения. Терапевтически эффективная доза также обозначает количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, достаточное для лечения, предотвращения или облегчения инфекции или заболевания или прогрессирования инфекции или заболевания, и количество, достаточное для повышения скорости лечения, восстановления, предотвращения или облегчения таких состояний. Применительно к отдельному антителу или его антиген связывающему фрагменту, вводимому отдельно, терапевтически эффективная доза относится только к одному активному ингредиенту. Применительно к комбинации терапевтически эффективная доза относится к суммарным количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту, независимо от того, вводились ли они в комбинации, последовательно или одновременно. Используемые в настоящем изобретении понятия "лечить" или "лечение" охватывают лечение целевого заболевания, повреждения или состояния, например инфекции ВИЧ-1, у субъекта, например млекопитающего, такого как человек, имеющий целевое заболевание или состояние, и включают в себя: (i) ингибирование прогрессирования данного заболевания, повреждения или состояния, т.е. прекращение его развития; (ii) уменьшение или облегчение болезни, повреждения или состояния, то есть инициирование регрессии заболевания или состояния; или (iii) облегчение симптомов, вызванных заболеванием, повреждением или состоянием. Используемые в настоящем изобретении термины "заболевание", "расстройство" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо. Используемые в настоящем изобретении термины "ингибирование", "лечение" и "облегчение" используются взаимозаменяемо и относятся, например, к стабилизации симптомов, продлению выживания, частичному или полному облегчению симптомов и частичной или полной эрадикации данного состояния, заболевания или расстройства.

Используемые в настоящем изобретении термины "предотвращать" или "предотвращение" включают (i) предотвращение или ингибирование появления заболевания, повреждения или состояния у субъекта, в частности, когда такой субъект предрасположен к состоянию, но оно еще не было диагностировано у этого субъекта; или (ii) снижение вероятности того, что это заболевание, повреждение или состояние возникнут у этого субъекта.

Используемый в настоящем изобретении термин "антитело" означает выделенный или рекомбинантный связывающий агент, который содержит необходимые последовательности варибельной области для специфического связывания антигенного эпитопа. Соответственно, антитело представляет собой любую форму антитела или его фрагмента, которая проявляет желаемую биологическую активность, например, связывание специфического целевого антигена. Таким образом, термин используется в самом широком смысле и конкретно охватывает моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела, нанотела, диатела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и фрагменты антител, включая, среди прочего, scFv, Fab и Fab₂, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность.

Термин "человеческое антитело" обозначает антитела, содержащие последовательности человеческого происхождения, за исключением возможных областей CDR, не относящихся к человеку, и не подразумевает присутствия полной структуры молекулы Ig, а только то, что это антитело обладает минимальным иммуногенным эффектом у человека.

"Фрагменты антитела" содержат часть нативного антитела, например антигенсвязывающую или варибельную область нативного антитела. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv-фрагменты; димеры; линейные антитела (например, Zapata et al., Protein Eng., 8 (10): 1057-1062 (1995)); молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Расщепление антител папаином дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых фрагментами Fab, каждый с одним антиген связывающим сайтом, и остаточный фрагмент "Fc", обозначение которого указывает на способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент F(ab')₂, который имеет два антигенсвязывающих сайта и по-прежнему способен к перекрестному сшиванию антигена.

"Fv" представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный антиген-распознающий и -связывающий сайт. Эта область состоит из димера одного варибельного домена тяже-

лой и одного переменного домена легкой цепи в плотной нековалентной ассоциации. Именно в этой конфигурации три CDR каждого переменного домена обычно взаимодействуют определяя антигенсвязывающий сайт на поверхности V_H - V_L димера. Как правило, шесть CDR в совокупности обеспечивают антигенсвязывающую специфичность к антигену, хотя существуют примеры антигенсвязывающей специфичности, которая сохраняется при удалении или модификации одной или нескольких из шести CDR, например, путем изменения аминокислотной последовательности одного или нескольких CDR, например, путем инсерции, делеции или замены аминокислот. Кроме того, даже одиночный переменный домен (или половина F_v , содержащая только три CDR, специфичных к антигену) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с более низким сродством, чем весь сайт связывания. Остатки, отличные от тех, которые присутствуют в CDR, также могут быть важны для или играть роль в связывании и/или специфичности антигена, как показано для PGT121 и близкородственных соматических вариантов, которые взаимодействуют с антигеном gp120, используя остатки в каркасе 3 легкой цепи (Julien et al. *Science* 342: 1477-83 (2013), Julien et al., *PLOS Pathog.* 9: e1003342 (2013)). Эти остатки частично возникают из необычной трех-аминокислотной инсерции, которая удлиняет вообще-то короткую поверхностную петлю в PGT121 и родственные соматические варианты (например, PGT122, PGT123, PGT124, PGT133, PGT134), которая контактирует с N332-связанными гликанами и остатками белка на Env ВИЧ, эффективно формируя дополнительную (а именно, четвертую) петлю участка, определяющего комплементарность (CDR), в легкой цепи PGT121 между CDR 2 и 3 LC. Термин "гипервариабельная область" обозначает аминокислотные остатки антитела, которые обычно отвечают за антигенсвязывание. Гипервариабельная область обычно содержит аминокислотные остатки из "участка, определяющего комплементарность" или "CDR" (вблизи от остатков примерно 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) в V_L и примерно 31-35 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с системой Кабата, Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991 год)); и/или остатки из "гипервариабельной петли" (например, остатки 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) в V_L и 26-32 (H1), 52-56 (H2) и 95-101 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с системой Чотиа, Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-917 (1987)); и/или остатки из "гипервариабельной петли" VCDR (например, остатки 27-38 (L1), 56-65 (L2) и 105-120 (L3) в V_L и 27-38 (H1), 56-65 (H2) и 105-120 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с системой IMGT, Lefranc, M.P. et al. *Nucl. Acids Res.* 27:209-212 (1999), Ruiz, M. et al. *Nucl. Acids Res.* 28:219-221 (2000)). Необязательно, антитело имеет симметричные инсерции в одной или нескольких из следующих точек: 28, 36 (L1), 63, 74-75 (L2) и 123 (L3) в V_L и 28, 36 (H1), 63, 74-75 (H2) и 123 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с АНо; Honneger, A. and Plunkthun, A. *J. Mol. Biol.* 309:657-670 (2001)).

"Fab-фрагмент" представляет собой область антитела, которая связывается с антигенами. Он состоит из одного константного и одного переменного домена каждой из тяжелой и легкой цепей. Эти домены формируют паратоп - антигенсвязывающий сайт - на аминотерминальном конце мономера. Два переменных домена связывают эпитоп с их специфическими антигенами. Fab-фрагменты отличаются от Fab'-фрагментов присоединением нескольких остатков на карбоксильном конце домена CH_1 тяжелой цепи, включая один или более цистеинов из шарнирной области антитела. Fab'-SH в данном документе обозначает Fab', в котором остаток (остатки) цистеина константных доменов имеют свободную тиольную группу. F(ab')₂-фрагменты антител первоначально получали в виде пар Fab'-фрагментов, которые имеют шарнирные цистеины между ними. Известны также другие химические сопряжения фрагментов антител.

"Легкие цепи" антител (иммуноглобулинов) от любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа и лямбда, исходя из аминокислотных последовательностей их переменных или константных доменов. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей иммуноглобулины могут быть отнесены к разным классам. Существует пять основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть далее разделены на подклассы (изотипы), например IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2.

"Одноцепочечные F_v " или "scFv" или "sFv" фрагменты антитела содержат V_H и V_L -домены антитела, причем эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. В некоторых вариантах реализации F_v -полипептид дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V_H и V_L , который позволяет sFv формировать желаемую структуру для антигенсвязывания.

Термин "диатела" обозначает небольшие фрагменты антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, причем эти фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (V_H), связанный с переменным доменом легкой цепи (V_L) в той же полипептидной цепи (V_H - V_L). При использовании линкера, который слишком короткий, чтобы обеспечить спаривание между двумя доменами в одной и той же цепи, домены вынуждены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и создавать два антигенсвязывающих сайта. Диатела описаны более полно, например, в EP 404,097; WO 93/11161; и Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993). "Выделенным" антителом или его антиген связывающим фрагментом является те, которые были выявлены и выделены и/или извлечены из компонента их естественной среды. Загрязняющими компонентами их естественной среды являются материалы, которые бу-

дут мешать диагностическому или терапевтическому применению антител и которые могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В некоторых вариантах реализации антитело будет очищено (1) до более чем 95 мас.% антитела, по данным измерений методом Лоури, например, более 99 мас.%, (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с помощью секвенатора с вращающимся стаканом или (3) до гомогенности методом SDS-PAGE при в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с помощью окрашивания кумасси-синим или серебром. Выделенные антитела включают и антитела *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент природной среды антитела не присутствует. Обычно, однако, выделенные антитела будут производиться с помощью по меньшей мере одной стадии очистки.

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который "специфически связывается с" или "специфичен к" конкретному полипептиду или эпитопу на конкретном полипептиде, представляет собой антитело или фрагмент, которые связываются с этим конкретным полипептидом или эпитопом на конкретном полипептиде без существенного связывания с любым другим полипептидом или полипептидным эпитопом. В некоторых вариантах реализации антитело по настоящему изобретению специфически связывается с антигеном, например полипептидом gp120 ВИЧ-1, с константой диссоциации K_d , равной или меньшей 100 нМ, необязательно ниже 10 нМ, необязательно ниже 1 нМ, необязательно менее 0,5 нМ, необязательно ниже 0,1 нМ, необязательно ниже 0,01 нМ или, необязательно, ниже 0,005 нМ, в форме моноклонального антитела, scFv, Fab или другой форме антитела, измеренной при температуре примерно 4, 25, 37 или 42°C. Сродство к антителам можно легко определить, используя обычные методы, например, описанные Scatchard et al. (Ann. N. Y. Acad. Sci. USA, 51: 660 (1949), ELISA assays, biolayer interferometry (BLI) assays, and surface plasmon resonance (SPR) assays). Связывающие свойства антитела с антигенами, клетками или тканями, как правило, могут быть определены и оценены с помощью методов иммунодетекции, включая, например, анализы на основе иммунофлуоресценции, такие как иммуногистохимия (ИНС) и/или флуоресцентная сортировка клеток (FACS).

Используемое в настоящем изобретении понятие антитела, которое "интернализуются", означает антитело, которое поглощается клеткой (то есть попадает в клетку) при связывании с антигеном на клетке млекопитающего (например, полипептидом или рецептором клеточной поверхности). Понятие интернализуемого антитела будет, разумеется, включать фрагменты антител, человеческие или химерные антитела и конъюгаты антител. Для некоторых терапевтических применений рассматривается интернализация *in vivo*. Количество интернализованных молекул антител будет достаточным или адекватным для уничтожения клетки или ингибирования ее роста, особенно инфицированной клетки. В зависимости от активности антитела или конъюгата антитела в некоторых случаях поглощение одной молекулы антитела клеткой является достаточным для уничтожения клетки-мишени, к которой связывается антитело. Например, некоторые токсины очень активны в отношении уничтожения клетки, так что интернализации одной молекулы токсина, конъюгированного с антителом, достаточно для уничтожения инфицированной клетки.

Термин "антагонистическое" антитело используется в самом широком смысле и включает антитело, которое частично или полностью блокирует, ингибирует или нейтрализует биологическую активность эпитопа, полипептида или клетки, которые оно специфически связывает. Способы выявления антагонистических антител могут включать контактирование полипептида или клетки, специфически связанной антителом-кандидатом-антагонистом с потенциально подходящим антителом-антагонистом, и измерение обнаружимого изменения в одном или более видов биологической активности, обычно ассоциированных с данным полипептидом или клеткой.

"Антитело, которое ингибирует рост инфицированных клеток" или "ингибирующее рост" антитело, представляет собой антитело, которое благодаря связыванию приводит к измеримому ингибированию роста инфицированных клеток, экспрессирующих или способных экспрессировать эпитоп ВИЧ-1, связанный антителом. Предпочтительные ингибирующие рост антитела ингибируют рост инфицированных клеток более чем на 20%, предпочтительно от примерно 20 до примерно 50% и еще более предпочтительно более чем на 50% (например, от примерно 50 до примерно 100%) по сравнению с соответствующим контролем, причем контролем обычно являются инфицированные клетки, не обработанные тестируемым антителом. Ингибирование роста можно измерять при концентрации антител от примерно 0,1 до примерно 30 мкг/мл или от примерно 0,5 до примерно 200 нМ в культуре клеток, где ингибирование роста определяют через 1-10 дней после воздействия антитела на инфицированные клетки. Ингибирование роста инфицированных клеток *in vivo* можно определить различными способами, известными в данной области техники. Антитело считается ингибирующим рост *in vivo*, если введение антитела в количестве от примерно 1 мкг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела приводит к уменьшению процента инфицированных клеток или общего количества инфицированных клеток в течение примерно от 5 дней до 3 месяцев с первого введения антитела, предпочтительно в течение примерно от 5 до 30 дней.

Антитело, "индуцирующее апоптоз", представляет собой антитело, которое индуцирует запрограммированную гибель клеток по данным связывания аннексина V, фрагментации ДНК, сжатия клетки, дилатации эндоплазматического ретикулума, фрагментации клеток и/или образования мембранных везикул

(апоптозных телец). Предпочтительно этой клеткой является инфицированная клетка. Для оценки клеточных событий, ассоциированных с апоптозом, доступны различные методы. Например, транслокацию фосфатидилсерина (PS) можно измерить с помощью связывания аннексина; фрагментацию ДНК можно оценить с помощью метода ДНК-лестницы; и конденсацию ядер/хроматина вместе с фрагментацией ДНК можно оценить по увеличению количества гиподиплоидных клеток. Предпочтительно антитело, которое индуцирует апоптоз, представляет собой антитело, которое вызывает индукцию связывания аннексина примерно в 2-50 раз, предпочтительно примерно в 5-50 раз и наиболее предпочтительно примерно в 10-50 раз по сравнению с контрольной клеткой в анализе связывания аннексина.

Термин "эффекторные функции" антитела обозначает виды биологической активности, которые относятся к Fc-области (Fc-область нативной последовательности или вариант Fc-области аминокислотной последовательности) антитела и варьируется в зависимости от изоформа антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают: связывание C1q и комплементзависимую цитотоксичность; связывание Fc-рецептора; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз (например, антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз (ADCP)); понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора В-клеток); и активацию В-клеток.

"Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность" или "ADCC" обозначает форму цитотоксичности, при которой секретируемый или экзогенно вводимый Ig, связанный с Fc-рецепторами (FcR), присутствующими на определенных цитотоксических клетках (например, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги), позволяет этим цитотоксическим эффекторным клеткам специфически связываться с антигенсодержащей клеткой-мишенью и впоследствии убивать клетку-мишень цитотоксинами. Антитела "вооружают" цитотоксические клетки и необходимы для такого убийства. Первичные клетки для опосредования ADCC, NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Экспрессия FcR на гематопозитических клетках приведена в табл. 4 на стр. 464 работы Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9: 457-92 (1991). Для оценки активности ADCC целевой молекулы может быть выполнен *in vitro* анализ ADCC, такой как описанный в патенте США № 5500362 или патенте США No. № 5821337. Полезные эффекторные клетки для таких анализов включают мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) и естественные клетки-киллеры (NK). Альтернативно или дополнительно, ADCC-активность антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может быть оценена *in vivo*, например, на животной модели, такой как описанная в Clynes et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 95:652-656 (1998).

Термин "Fc-рецептор" или "FcR" описывает рецептор, который связывается с Fc-областью антитела. В некоторых вариантах реализации FcR представляет собой FcR человека с нативной последовательностью. Кроме того, предпочтительным FcR является рецептор, который связывает антитело IgG (гамма-рецептор) и включает рецепторы подклассов FcγRI, FcγRII и FcγRIII, включая аллельные варианты и альтернативно-сплайсированные формы этих рецепторов. Рецепторы FcγRII включают FcγRIIA ("активирующий рецептор") и FcγRIIB ("ингибирующий рецептор"), имеющие сходные аминокислотные последовательности, которые отличаются в основном в цитоплазматических доменах, и FcγRIIC, который включает внеклеточный домен FcγRIIB, слитый с активирующей цитоплазматической областью. Активирующий рецептор FcγRIIA содержит иммунорецепторный тирозинсодержащий активирующий мотив (ITAM) в своем цитоплазматическом домене. Ингибирующий рецептор FcγRIIB в своем цитоплазматическом домене содержит тирозинсодержащий ингибиторный мотив иммунорецептора (ITIM) (см. обзор M. в Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). FcR рассматриваются в Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991); Capel et al., *Immunomethods* 4:25-34 (1994); и de Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995). Другие FcR, включая те, которые будут выявлены в будущем, также охватываются термином "FcR" в этой заявке. Этот термин также включает неонатальный рецептор FcRn, который ответственен за передачу материнских IgG плоду (Guyer et al, *J. Immunol.* 117:587 (1976) и Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994)), и который играет какую-то роль в защите IgG от лизосомной деградации благодаря FcRn-зависимой рециркуляции после эндоцитоза. Было показано, что связывание FcRn после пиноцитоза в эндотелиальных клетках имеет важное значение для поддержания длительного фармакокинетического периода полужизни антител. Для прогнозирования потенциала благоприятной клинической фармакокинетики может быть выполнена оценка pH-зависимого связывания человеческого FcRn с антителами *in vitro* (Datta-Mannan and Wroblewski, *Drug Metab. Dispos.* 42:1867-1872 (2014)).

"Эффекторные клетки человека" представляют собой лейкоциты, которые экспрессируют один или более FcR и выполняют эффекторные функции. Предпочтительно клетки экспрессируют по меньшей мере FcγRIII и выполняют эффекторную функцию ADCC. Примеры лейкоцитов человека, которые опосредуют ADCC, включают PMBC, NK-клетки, моноциты, цитотоксические Т-клетки и нейтрофилы; причем PMBC и NK-клетки являются предпочтительными. Эффекторные клетки могут быть выделены из нативного источника, например, из крови. "Комплементзависимая цитотоксичность" или "CDC" обозначает лизис клетки-мишени в присутствии комплемента. Активацию классического пути комплемента инициируют связыванием первого компонента системы комплемента (C1q) с антителами (соответствующего подкласса), которые связаны с их когнатным антигеном. Для оценки активации комплемента, мо-

жет быть выполнен анализ CDC, например, как описано в Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Методы 202: 163 (1996).

Термин "млекопитающее" для целей лечения инфекции обозначает любое млекопитающее, включая людей, одомашненных и сельскохозяйственных животных, лабораторных животных, таких как мыши, крысы и приматы, а также животных из зоопарка, спортивных или домашних животных, такие как собаки, кошки, крупный рогатый скот, лошади, овцы, свиньи, козы, кролики и т.д. В конкретных вариантах реализации млекопитающим является человек.

Термин "нейтрализующее антитело" обозначает нейтрализующее антитело, которое может нейтрализовать способность данного патогена инициировать и/или поддерживать инфекцию в хозяине и/или в клетках-мишенях *in vitro*. Изобретение предлагает нейтрализующие моноклональные человеческие антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, причем такое антитело распознает антиген из ВИЧ, например полипептид gp120. В некоторых вариантах реализации "нейтрализующее антитело" может ингибировать проникновение вируса ВИЧ-1, например SF162 и/или JR-CSF, с индексом нейтрализации > 1,5 или > 2,0 (Kostrikis LG et al./*Virology*, 1996; 70 (1): 445-458). Под "нейтрализующими антителами широкого спектра действия" подразумеваются антитела, которые нейтрализуют более одного вида вируса ВИЧ-1 (из разных клад и разных штаммов в кладе) в анализе нейтрализации. Нейтрализующее антитело широкого спектра действия может нейтрализовать по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более разных штаммов ВИЧ-1, штаммов, принадлежащих к одинаковым или различнымкладам. В конкретных вариантах реализации нейтрализующее антитело широкого спектра действия может нейтрализовать несколько видов ВИЧ-1, принадлежащих по меньшей мере к 2, 3, 4, 5 или 6 различнымкладам. В некоторых вариантах реализации ингибирующая концентрация моноклонального антитела может быть меньше примерно 0,0001 мкг/мл, менее примерно 0,001 мкг/мл, менее примерно 0,01 мкг/мл, менее примерно 0,1 мкг/мл, менее примерно 0,5 мкг/мл, менее примерно 1,0 мкг/мл, менее примерно 5 мкг/мл, менее примерно 10 мкг/мл, менее примерно 25 мкг/мл, менее примерно 50 мкг/мл или менее примерно 100 мкг/мл для нейтрализации примерно 50% исходного вируса в анализе нейтрализации.

Вирусы ВИЧ делятся на особые подгруппы: M, N, O и P, из которых M является "основной" группой и отвечает за большинство случаев ВИЧ/СПИДа во всем мире. Исходя из генетической последовательности вирусов, группа M далее подразделяется на подтипы (также называемыекладами) с разным преобладанием в разных географических точках.

"Подтип" или "клада" группы M представляет собой подтип группы M ВИЧ-1, определяемый данными генетической последовательности. Примеры подтипов группы M включают подтипы A-K. Известно, что некоторые из подтипов более вирулентны или устойчивы к различным лекарствам. Существуют также "циркулирующие рекомбинантные формы" или CRF, полученные в результате рекомбинации между вирусами разных подтипов, каждой из которых присвоен номер. CRF12BF, например, представляет собой рекомбинацию между подтипами B и F. Подтип A широко распространен в Западной Африке. Подтип B является доминирующей формой в Европе, Америке, Японии, Таиланде и Австралии. Подтип C является доминирующей формой в Южной Африке, Восточной Африке, Индии, Непале и некоторых частях Китая. Подтип D обычно наблюдается только в Восточной и Центральной Африке. Подтип E никогда не был идентифицирован в качестве нерекомбинантного, а только в качестве рекомбинации с подтипом A под номером CRF01AE. Подтип F был обнаружен в Центральной Африке, Южной Америке и Восточной Европе. Подтип G (и CRF02AG) был найден в Африке и Центральной Европе. Подтип H ограничен Центральной Африкой. Подтип I первоначально использовался для описания штамма, который теперь учитывается как CRF04_srx, причем сокращение "srx" обозначает "комплексную" рекомбинацию нескольких подтипов. Подтип J в основном встречается в Северной, Центральной и Западной Африке, а Карибский подтип K ограничен Демократической Республикой Конго и Камеруном. Эти подтипы иногда подразделяются на "под-подтипы", такие как A1 и A2 или F1 и F2. В 2015 году было обнаружено, что штамм CRF19, рекомбинант подтипа A, подтипа D и подтипа G, с протеазой подтипа D, выраженно ассоциирован с быстрым прогрессированием инфекции к СПИДу на Кубе.

"Тропизм ВИЧ" обозначает специфичность вируса ВИЧ к конкретной клетке-хозяину, частично определяемую взаимодействием вирусных поверхностных структур с рецепторами, присутствующими на поверхности клетки-хозяина. ВИЧ-тропизм конкретного вируса пациента можно измерить с помощью анализа Trofile. ВИЧ может инфицировать различные клетки, такие как CD4⁺ хелперные Т-клетки и макрофаги, которые экспрессируют молекулу CD4 на их поверхности. Проникновение ВИЧ-1 в макрофаги и Т-хелперные клетки опосредуется не только взаимодействием гликопротеина оболочки вириона (например, gp120) с молекулой CD4 на клетках-мишенях, но также с его хемокиновыми корецепторами. Тропические к макрофагам (M-тропические) штаммы ВИЧ-1 или не образующие синцития штаммы (NSI) используют для проникновения рецептор бета-хемокинов CCR5 и, таким образом, способны реплицироваться в макрофагах и CD4⁺ Т-клетках. Эти штаммы называются R5-вирусами. Этот корецептор CCR5 используется почти всеми первичными изолятами ВИЧ-1 независимо от генетического подтипа вируса. Т-тропические изоляты или образующие синцитий (SI) штаммы реплицируются в первичных CD4⁺ Т-клетках, а также в макрофагах и используют для проникновения рецептор альфа-хемокинов CXCR4. Эти штаммы называются X4-вирусами. Вирусы, которые используют только рецептор CCR5, называются R5,

те, которые используют только CXCR4, называются X4, а те, которые используют оба, называются X4R5 или имеющими двойной/смешанный тропизм. Однако использование одного только корцептора не объясняет вирусный тропизм, поскольку не все R5-вирусы способны использовать CCR5 на макрофагах для продуктивного инфицирования.

Настоящее изобретение также относится к "ненейтрализующим антителам", которые в некоторых вариантах реализации представляет собой антитела, связывающиеся с одним или несколькими штаммами вируса, но не нейтрализующие вирус. Однако с точки зрения Fc-опосредованного уничтожения, ненейтрализующее антитело все же способно элиминировать клетки, экспрессирующие вирусные антигены, которые связаны, но не нейтрализованы антителом. Таким образом, в некоторых вариантах реализации антитело по настоящему изобретению может связывать вирусный антиген и элиминировать инфицированные вирусом клетки без нейтрализации вируса. Термин "молекула нуклеиновой кислоты" обозначает полимерную форму нуклеотидов и включает как смысловые, так и антисмысловые цепи РНК, кДНК, геномной ДНК и синтетические формы и смешанные полимеры вышеуказанного. В конкретных вариантах реализации нуклеотидом является рибонуклеотид, дезоксирибонуклеотид или модифицированная форма любого типа нуклеотида и их комбинации. Эти термины также включают, среди прочего, одно- и двухцепочечные формы ДНК. Кроме того, полинуклеотид, например, кДНК или мРНК, может включать в себя либо природные, либо модифицированные нуклеотиды, связанные друг с другом природными и/или неприродными нуклеотидными связями. Молекулы нуклеиновой кислоты могут быть модифицированы химически или биохимически или могут содержать неприродные или дериватизированные нуклеотидные основания, что понятно специалистам в данной области техники. Такие модификации включают, например, метки, метилирование, замену одного или нескольких природных нуклеотидов аналогами, межнуклеотидные модификации, например, такие как модификации с незаряженными связями (например, метилфосфонаты, фосфоротриэфиры, фосфорамидаты, карбаматы и т.д.), модификации с заряженными связями (например, фосфоротиоаты, фосфородитиоаты и т.д.), боковые фрагменты (например, полипептиды), интеркаляторы (например, акридин, псорален и т.д.), хелаторы, алкилаторы и модификации с модифицированными связями (например, альфа-аномерные нуклеиновые кислоты и т.д.). Вышеупомянутый термин также должен включать любую топологическую конформацию, в том числе одноцепочечные, двухцепочечные, частично дуплексные, триплексные, типа "шпилька для волос", кольцевые и "запертые" конформации. Упоминание последовательности любой нуклеиновой кислоты включает и ее комплемент, если не указано иное. Таким образом, упоминание молекулы нуклеиновой кислоты, имеющей определенную последовательность, следует понимать как охватывающее комплементарную цепь с ее комплементарной последовательностью. Этот термин также включает кодон-оптимизированные нуклеиновые кислоты.

Термин "функционально связанный" обозначает два или более элемента последовательности нуклеиновой кислоты, которые обычно физически связаны и находятся в функциональной связи друг с другом. Например, промотор является функционально связанным с кодирующей последовательностью, если этот промотор способен инициировать или регулировать транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности, причем в этом случае кодирующую последовательность следует понимать как "контролируемую" промотором.

Используемый в настоящем изобретении термин "замена" обозначает замену одной или нескольких аминокислот или нуклеотидов другими аминокислотами или нуклеотидами, соответственно.

Понятие "выделенной" нуклеиновой кислоты обозначает молекулу нуклеиновой кислоты, которая отделена от компонента ее естественной среды. Понятие выделенной нуклеиновой кислоты включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые обычно содержат молекулу нуклеиновой кислоты, но эта молекула нуклеиновой кислоты присутствует внехромосомно или в хромосомном положении, отличном от ее естественного хромосомного положения.

Понятие "выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело или его фрагмент" обозначает одну или более молекул нуклеиновой кислоты, кодирующим тяжелые и легкие цепи (или их фрагменты) антитела, включая такую молекулу (молекулы) нуклеиновой кислоты в одном векторе или отдельных векторах, и такую молекулу (молекулы) нуклеиновой кислоты, присутствующую в одном или нескольких местах в клетке-хозяине.

Используемый в настоящем изобретении термин "вектор" обозначает молекулу нуклеиновой кислоты, способную распространять другую нуклеиновую кислоту, с которой она связана. Этот термин включает вектор как самовоспроизводящуюся структуру нуклеиновой кислоты, а также вектор, включенный в геном клетки-хозяина, в которую он был введен. Некоторые векторы способны направлять экспрессию нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в настоящем изобретении "векторами экспрессии".

Термины "клетка-хозяин", "линия клеток-хозяев" и "культура клеток-хозяев" используются взаимозаменяемо и обозначают клетки, в которые была введена экзогенная нуклеиновая кислота, включая потомство таких клеток. Клетки-хозяева включают "трансформанты" и "трансформированные клетки", которые включают первичную трансформированную клетку и полученное от нее потомство без учета количества пассажей. Потомство может не быть полностью идентичным родительской клетке по содержа-

нию нуклеиновой кислоты, но может содержать мутации. Сюда также включено мутантное потомство, которое обладает той же функцией или биологической активностью, по которым была отобрана первоначально трансформированная клетка. Термин "вариант" полинуклеотида, в контексте этого документа, представляет собой полинуклеотид, который обычно отличается от полинуклеотида, прямо раскрытого в настоящем изобретении, в одной или нескольких заменах, делециях, присоединениях и/или инсерциях. Такие варианты могут встречаться в естественных условиях или могут быть синтезированы, например, путем модификации одной или нескольких полинуклеотидных последовательностей по настоящему изобретению и оценки одной или нескольких видов биологической активности кодированного полипептида, как описано в настоящем изобретении, и/или применения любого из нескольких методов, хорошо известных в данной области техники.

Термин "вариант" полипептида, в контексте этого документа, представляет собой полипептид, который обычно отличается от полипептида, прямо раскрытого в настоящем изобретении, в одной или нескольких заменах, делециях, присоединениях и/или инсерциях. Такие варианты могут встречаться в естественных условиях или могут быть синтезированы, например, путем модификации одной или нескольких полипептидных последовательностей по настоящему изобретению и оценки одной или нескольких видов биологической активности кодированного полипептида, как описано в настоящем изобретении, и/или применения любого из нескольких методов, хорошо известных в данной области техники.

Термин "вариант" также может относиться к любой природной или сконструированной молекуле, содержащей одну или более мутаций нуклеотидов или аминокислот. В одном варианте реализации такая молекула представляет собой антитело. Например, соматические варианты могут охватывать все родственные природные антитела, которые являются частью или производными от одной и той же линии В-клеток. Сконструированные варианты могут охватывать все одиночные мутации или комбинаторные мутации, выполненные с антителом.

Термины "PGT121", "PGT-121", "PGT121 WT", "PGT-121 WT", "PGT121-WT", "PGT121.WT", "PGT121.1", "PGT121 LO6", "PGT121 L06", "PGT121 L06 WT", "PGT121 LO6 WT" или тому подобные используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо и относятся к антителу, содержащему тяжелую цепь и легкую цепь, причем тяжелая цепь имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190, а легкая цепь имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 276. Даже после модификаций, сделанных в структуре полинуклеотидов и полипептидов по настоящему изобретению, может быть получена функциональная молекула, которая кодирует вариант или производный полипептид с желательными характеристиками. Когда желательно изменить аминокислотную последовательность полипептида для создания эквивалентного или даже улучшенного варианта или части полипептида по настоящему изобретению, специалист в данной области техники обычно будет изменять один или более кодонов кодирующей последовательности ДНК. Например, некоторые аминокислоты могут быть замещены другими аминокислотами в белковой структуре без заметной потери ее способности связывать другие полипептиды (например, антигены) или клетки. Поскольку биологическую функциональную активность белка определяют связывающая способность и природа белка, даже после замены некоторых аминокислотных последовательностей в белковой последовательности и, конечно же, в кодирующей последовательности ее основной ДНК, может быть тем не менее получен белок с подобными свойствами. Таким образом, предполагается, что могут быть внесены различные изменения в полипептидные последовательности раскрытых антител и их антигенсвязывающих фрагментов или соответствующих последовательностей ДНК, кодирующих указанные полипептиды, без существенной потери их биологической полезности или активности.

Во многих случаях вариант полипептида будет содержать одну или более консервативных замен. "Консервативная замена" - это замена, при которой аминокислоту замещают другой аминокислотой, обладающей сходными свойствами, так что специалист в области химии пептидов может ожидать, что вторичная структура и гидропатическая природа данного полипептида останутся практически неизменными.

При сравнении полинуклеотидных и полипептидных последовательностей две последовательности называются "идентичными", если последовательность нуклеотидов или аминокислот в этих двух последовательностях одинакова, когда они выровнены для максимального соответствия, как описано ниже. Сравнение двух последовательностей обычно выполняется путем сравнения последовательностей в окне сравнения для выявления и сравнения локальных областей сходства последовательностей. "Окно сравнения", в контексте этого документа, обозначает сегмент размером по меньшей мере примерно 20 смежных положений, обычно от 30 до 75, от 40 до 50, в котором последовательность может сравниваться с эталонной последовательностью с тем же числом смежных положений после того, как две эти последовательности оптимально выровнены.

Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть выполнено с помощью программы Megalign в пакете программного обеспечения для биоинформатики Lasergene (DNASTAR, Inc., Madison, WI) с использованием параметров по умолчанию. Эта программа реализует несколько схем выравнивания, описанных в следующих источниках: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins -Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J.

(1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77: 105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730.

Альтернативно, оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть выполнено с помощью алгоритма локальной идентификации Smith и Waterman (1981) Add. APL. Math 2: 482, с помощью алгоритма выравнивания идентичности Needleman и Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443, с помощью методов поиска подобия Pearson и Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, с помощью компьютеризованных версий этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA и TFASTA в программном пакете Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI) или с помощью визуального просмотра.

Одним из примеров алгоритмов, которые подходят для определения процентной идентичности последовательности и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, которые описаны в Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25: 3389-3402 и Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410, соответственно. BLAST и BLAST 2.0 могут использоваться, например, с параметрами, описанными в настоящем изобретении, для определения процента идентичности последовательностей для полинуклеотидов и полипептидов по настоящему изобретению. Программное обеспечение для проведения анализов BLAST находится в открытом доступе через Национальный центр биотехнологической информации.

В одном иллюстративном примере суммарные баллы могут быть рассчитаны с использованием, для нуклеотидных последовательностей, параметров M (балл вознаграждения за пару совпадающих остатков, всегда >0) и N (балл штрафа за несовпадающие остатки, всегда <0). Продление совпадения "слов" в каждом направлении прекращается, когда: суммарный балл выравнивания уменьшается на величину X от своего максимального достигнутого значения; суммарный балл доходит до нуля или ниже из-за накопления одного или нескольких выравниваний остатков с отрицательным баллом; или достигнут конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST, а именно W, T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания. Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W), равную 11, и ожидание (E), равное 10, и матрицу весов выравнивания BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915), (B) равное 50, математическое ожидание (E)=10, M=5, N=-4 и сравнение обеих нитей.

Для аминокислотных последовательностей для вычисления суммарного балла можно использовать матрицу весов выравнивания. Продление совпадения "слов" в каждом направлении прекращается, когда: суммарный балл выравнивания уменьшается на величину X от своего максимального достигнутого значения; суммарный балл доходит до нуля или ниже из-за накопления одного или нескольких выравниваний остатков с отрицательным баллом; или достигнут конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST, а именно W, T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания.

В одном подходе "процент идентичности последовательности" определяют путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения из по меньшей мере 20 положений, причем часть полинуклеотидной или полипептидной последовательности в окне сравнения может содержать присоединения или делеции (т.е. гэпы) величиной 20 процентов или менее, обычно от 5 до 15 процентов или от 10 до 12 процентов, по сравнению с эталонными последовательностями (которые не содержат присоединений или делеций) для оптимального выравнивания этих двух последовательностей. Этот процент вычисляют путем определения числа положений, в которых идентичные основания нуклеиновых кислот или аминокислотные остатки встречаются в обеих последовательностях, получая количество совпавших положений, затем деля количество совпадающих положений на общее количество положений в эталонной последовательности (т.е. размер окна) и умножая результатов на 100, чтобы получить процент идентичности последовательности.

"Гомология" обозначает процентное содержание остатков в варианте полинуклеотида или полипептидной последовательности, которые идентичны невариантной последовательности после выравнивания последовательностей и введения, при необходимости, гэпов для достижения максимального процента гомологии. Термин "пригодность для разработки" обозначает внутренне присущие химические и биофизические свойства антитела, которые делают его пригодным для коммерческого производства и терапевтического применения. Эти свойства могут включать термическую стабильность (например, температуру плавления), стабильность при низком pH (например, при процедурах вирусной инактивации, необходимых при GMP-производстве), растворимость, вязкость, однородность продукта и химическую стабильность (например, склонность к окислению, дезамидированию, изомеризации, расщеплению, гликозилированию, гидроксилрованию).

"Сродство к связыванию" может обозначать константу диссоциации связывания (Kd) или наблюдаемую величину сродства (например, EC₅₀).

"Процент агрегации" может обозначать потерю в процентах мономера растворимого белка по данным измерений SEC. Таким образом, процентное изменение содержания мономера с отрицательным зна-

чением указывает на потерю мономера и увеличение агрегации, тогда как процентное изменение содержания мономера с положительным значением указывает на увеличение количества мономера и соответствующее уменьшение агрегации.

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, нуклеиновые кислоты, векторы и клетки-хозяева

Настоящее изобретение включает новые антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. В некоторых вариантах реализации эти антитела и их антигенсвязывающие фрагменты связывают и нейтрализуют ВИЧ-1, например, бесклеточный вирус ВИЧ-1. В некоторых вариантах реализации эти антитела и их антигенсвязывающие фрагменты связывают антигены ВИЧ-1, экспрессируемые на клеточной поверхности, и уничтожают или убивают клетку. В различных вариантах реализации антитела активируют эффекторные клетки, например Т-клетки, экспрессирующие FCγRIIIA. В некоторых вариантах реализации Fc-домен антител связывает FCγR, экспрессируемые на врожденных иммунных клетках. В конкретных вариантах реализации они индуцируют опосредованное естественными клетками-киллерами (NK) антителозависимое уничтожение клеток, инфицированных ВИЧ-1, например с помощью антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC). В конкретных вариантах реализации они индуцируют опосредованное моноцитами и мононуклеарными клетками периферической крови (PBMC) антителозависимое уничтожение клеток, например, с помощью антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP) и/или опосредованной гранзимом и перфорином цитотоксичности или ADCC.

В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению являются родственными антителу, ранее описанному как PGT-121 LO6 в публикации заявки PCT № WO 2012/03 0904. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат шесть CDR, присутствующих в антителе PGT-121 LO6, в соответствии с одной или несколькими системами нумерации антител - Кабата, IMGT или Чотиа. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять из CDR, присутствующих в антителе PGT-121 LO6. CDR антитела PGT-121 LO6 представлены в табл. 1. В конкретных вариантах реализации настоящее изобретение включает легкую цепь (или ее антигенсвязывающий фрагмент) или тяжелую цепь (или ее антигенсвязывающий фрагмент) антитела по настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации антитело по настоящему изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент не является антителом PGT121 LO6 или его антигенсвязывающим фрагментом.

В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению являются родственными любому из вариантов или производных PGT-121 LO6, описанных в настоящем изобретении, например, имеют последовательности, приведенные в табл. 1. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат шесть CDR, присутствующих в любом из антител, приведенных в табл. 1, в соответствии с одной или несколькими системами нумерации антител Кабата или Чотиа. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять из CDR, присутствующих в любом из антител, представленных в табл. 1. В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат CDR, тяжелую цепь и/или легкую цепь, содержащую одну или более модификаций аминокислот, например, инсерцию, делецию или замену по сравнению с PGT-121 LO6. В различных вариантах реализации одна или более модификаций аминокислот придает одно или более улучшенных свойств (например, терапевтических свойств) антителу или его антигенсвязывающему фрагменту по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В частности, конкретные варианты осуществления одной или нескольких модификаций аминокислот предусматривают антитело или его антигенсвязывающий фрагмент с превосходящими фармакокинетическими свойствами, повышенной сывороточной стабильностью (т.е., увеличенным периодом полужизни в сыворотке), повышенной C_{max} , повышенным сродством связывания, повышенной эффекторной функцией, повышенной нейтрализацией ВИЧ-1, пониженной иммуногенностью и/или повышенной эффективностью или простотой производства по сравнению с PGT-121 LO6. В различных вариантах реализации одна или более модификаций аминокислот придает улучшенную пригодность для разработки (например, повышение T_m , повышение стабильности при процедурах вирусной инактивации при низких pH и/или удаление гетерогенных N-связанных гликанов). В различных вариантах реализации одна или более модификаций аминокислот придает пониженную иммуногенность (например, снижение частоты ответа на донорские Т-клетки с активацией *ex vivo*) путем удаления (например, с помощью сайт-направленного мутагенеза) экспериментально выявленных Т-клеточных эпитопов. В частности, конкретные варианты осуществления одной или нескольких модификаций аминокислот предусматривают антитело или его антигенсвязывающий фрагмент с превосходными фармакокинетическими свойствами, повышенной сывороточной стабильностью (т.е., увеличенным периодом полужизни в сыворотке), повышенной C_{max} , повышенным сродством связывания, повышенной эффекторной функцией, повышенной нейтрализацией ВИЧ-1, пониженной иммуногенностью и/или повышенной эффективностью или простотой производства по сравнению с PGT-121 LO6. В различных вариантах реализации му-

тации, введенные для усиления любого из перечисленных выше свойств (например, снижение иммуногенности, улучшенные терапевтические и/или антигенсвязывающих свойств или улучшенная пригодность для разработки), могут находиться в CDR-областях, каркасных областях или в каркасных областях, взаимодействующих согласно прогнозу непосредственно с антигеном (например, каркасные области, функционально эквивалентные CDR).

Кристаллическая структура и экспериментальный анализ антитела, близкородственного с антителом PGT-121 LO6 (то есть PGT-122), показали, что для связывания антигена оно использует также аминокислотные остатки вне CDR (наряду с CDR). Например, это антитело, по-видимому, имеет дополнительные области в каркасной области, которые контактируют с антигенами (см., например, Experimental validation for PGT121 and related antibodies: Sok et al., 2013, PLOS Pathogens 9, e1003754). Ранее были определены с высоким разрешением структуры PGT122, связанные с вирусным антигеном Env (см., например, Julien, JP et al., 2013, Science 342, 14777-14783 и Pancera, M. et al., 2014, Nature 514, 455-461). Структура PGT121 описана в Julien JP et al., 2013, PLOS Pathogens 9, e1003342 и Mouquet H et al. 2012, PNAS 109, E3268-E3277. Структура PGT122 описана в Julien JP et al. 2013, PLOS Pathogens 9, e1003342. PDB ID 4JY5; и структура PGT123 описана в Julien JP et al. 2013, PLOS Pathogens 9, e1003342. Антитела PGT122 и PGT123 близкородственны антителу PGT121, по указанному структуре PGT122/Env вместе со знанием структур PGT121, PGT122 и PGT123 может быть использована для высокоточного моделирования структуры PGT121, связанной с Env, и прогнозирования с высокой достоверностью остатков PGT121, участвующих в связывании с Env. Ниже приведены предсказанные контактные остатки PGT121 на основе сходства со структурой PGT122 и PGT122/Env (нумерация Кабата), причем каркасные остатки выделены полужирным шрифтом:

HC (нумерация Кабата): 33, 56, 58, 99, 100, 100A, 100B, 100C, 100D, 100E, 100G, 100I, 100J, 100K, 100L; и

LC (нумерация Кабата): 28, 29, 30, 50, 51, 52, **66, 67, 67A, 67C**, 91, 92, 93, 94, 95, 95A, 95B.

Кроме того, было показано, что антитело PGT-121 LO6 связывается со многими различными вариантами антигена, например с различными вирусными штаммами, которые могут контактировать с антителом в неизвестных положениях аминокислот в дополнение к перечисленным выше. Различные вирусные штаммы имеют разные последовательности Env (т.е. антигена) и различные профили гликозилирования, и даже одна последовательность Env может иметь гетерогенные профили гликозилирования, требующие связывающее или нейтрализующее антитело широкого спектра действия для распознавания белков Env разных вариантов ВИЧ-1 или даже различных профилей гликозилирования на одном и том же белке Env. Например, эпитоп PGT121 состоит из петли Env V3, в частности N-связанного гликана в положении N332. Петля V3 является основным определяющим фактором клеточного тропизма и вирусной клады. Среди 117 CCR5-тропических вирусов из многих клад присутствие мотива потенциального N-связанного гликозилирования (PNG) в последовательности вирусной ДНК, кодирующей глюкан N332, было статистически достоверно ассоциировано с восприимчивостью к нейтрализации под действием антитела PGT121 среди вирусов клад B, G, A, AC и AE. Среди 50 последовательностей Env из клады B, выделенных у пациентов, участвующих в клинических испытаниях, проводимых компанией Гилеад, 94% CCR5-тропических Env, содержащих PNG мотив N332, были восприимчивы к нейтрализации антителом PGT121 по сравнению с только 26% вирусов, которые не были CCR5-тропическими, N332 PNG-положительными ($P < 0,0001$). Таким образом, генетическое определение клады Env, тропизма и наличие PNG-мотива N332 позволяет с высокой степенью уверенности прогнозировать восприимчивость к нейтрализации антителом PGT121 и может быть полезным в качестве маркера для прогнозирования восприимчивости вируса к нейтрализации с помощью PGT121 и его производных.

Тем не менее, учитывая разнообразие в аминокислотных последовательностях различных вариантов антигена, может быть трудно предсказать, какие аминокислотные остатки в переменных областях антитела необходимы для связывания с различными вариантами антигена, и, следовательно, трудно или невозможно заранее предсказать, какие аминокислотные остатки антитела можно изменить, чтобы придать антителу улучшенные свойства, например, уменьшенное гликозилирование, уменьшенную иммуногенность, уменьшенную изомеризацию, улучшенную эффекторную функцию, повышенную нейтрализующую активность или усовершенствованное рекомбинантное получение. Настоящее изобретение относится к выявлению конкретных аминокислотных модификаций и их комбинаций, которые эффективно улучшают терапевтические свойства заявленных антител и их антигенсвязывающих фрагментов, не оказывая существенного влияния на их способность связывать множественные варианты антигена и, в определенных вариантах реализации, их связанные нейтрализующие свойства широкого спектра. В некоторых вариантах реализации антитела по настоящему изобретению являются нейтрализующими антителами, например, нейтрализующими антителами широкого спектра действия, в то время как в других вариантах реализации антитела по настоящему изобретению являются ненейтрализующими антителами, способными элиминировать клетки, экспрессирующие вирусные антигены, которые связываются, но не ней-

трализируются этими антителами.

В конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеют лучшую фармакокинетику в сыворотке (например, увеличенный период полужизни в сыворотке) по сравнению с антителом PGT-121 LO6, например, после введения млекопитающему. В других вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеют сравнимую фармакокинетику в сыворотке (например, увеличенный период полужизни в сыворотке) по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения фармакокинетика в сыворотке (например, площадь под кривой концентрации-времени (AUC), клиренс (CL), объем (V), период полужизни (t_{1/2}), максимальная концентрация (C_{max}), или минимальная концентрация (C_{min})) определяются по измеренным сывороточным уровням антитела в различные моменты времени после введения испытуемым субъектам. Анализы для определения уровней антител в сыворотке и способы для расчета полученной фармакокинетики известны в данной области техники. Количество антител, присутствующих в сыворотке, может быть определено стандартными методами, такими как ЖХ/МС/МС, ИФА, SPR (поверхностный плазмонный резонанс), BLI (интерферометрия биослоев), ECL (электрогенерированная хемилюминесценция, Meso Scale Discovery), alpha-LISA или HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением), например ИФА с помощью рекомбинантного белка gp120, как описано в примере 3 публикации заявки РСТ № WO 2012/040904. В некоторых вариантах реализации концентрации антител в сыворотке могут быть определены путем захвата с использованием рекомбинантного BAL gp120 или SHIV gp140 и детектированы с помощью конъюгата против человеческого IgG1 с использованием электрохемолуминесценции (ECL) с помощью платформы Meso Scale Discovery (MSD). Фармакокинетику можно определить с использованием стандартного некомпартментного или многокомпаратментного фармакокинетического анализа из полученных профилей зависимости сывороточной концентрации антитела от времени. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеют неизменную или улучшенную фармакокинетику по сравнению с антителом PGT121 LO6 после введения млекопитающим (например, людям, крысам или обезьянам). Улучшенная фармакокинетика определяется увеличением экспозиции (AUC), уменьшением клиренса и увеличением периода полужизни, увеличением C_{max} или увеличением C_{min}. В некоторых вариантах реализации фармакокинетика улучшается по меньшей мере на 0%, 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500% или по меньшей мере на 1000%.

В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению повышают стабильность в сыворотке (например, увеличивает период полужизни в сыворотке) по сравнению с антителом PGT-121 LO6, например, после введения млекопитающему. Анализы для определения стабильности в сыворотке или периода полужизни антител известны в данной области техники. В одном из вариантов осуществления стабильность в сыворотке или период полужизни в сыворотке могут быть определены путем измерения уровней антител в сыворотке в различные моменты времени после введения субъекту, например человеку или испытуемому животному. Количество антител, присутствующих в сыворотке, может быть определено стандартными методами, такими как ЖХ/МС/МС, ИФА, SPR, BLI, ECL (MSD), alpha-LISA или HTRF, например ИФА, с использованием рекомбинантного белка gp120, как описано в WO 2012/040904. В некоторых вариантах реализации стабильность в сыворотке или период полужизни в сыворотке может быть увеличена по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500% или по меньшей мере на 1000%. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению имеют период полужизни в сыворотке по крайней мере 30 мин, по крайней мере 1 ч, по крайней мере 4 ч, по крайней мере 8 ч, по крайней мере 12 ч, по крайней мере 16 ч, по крайней мере 24 ч, по крайней мере 2 дня, по крайней мере 3 дня, по крайней мере 4 дня, по крайней мере 5 дней, по крайней мере одна неделя, по крайней мере две недели, по крайней мере три недели, по крайней мере четыре недели или по крайней мере два месяца. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут иметь повышенную стабильность в сыворотке по сравнению с антителом PGT121 LO6 при температуре примерно 4°C, примерно при 5°C, примерно при 10°C, примерно при 15°C, примерно при 20°C, примерно при 25°C, примерно при 30°C, примерно при 37°C или более.

В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеют равное или повышенное или большее антигенсвязывающее сродство по сравнению с антителом PGT121 LO6, например, по меньшей мере к одному штамму ВИЧ. В конкретных вариантах реализации антиген представляет собой полный мембранный связанный с Env ВИЧ тример, растворимый на клеточной поверхности либо на вирусной оболочке, растворимый фрагмент gp140 Env, растворимый фрагмент gp120 Env или любой меньший субдомен или сконструированную часть Env, содер-

жащую все необходимые эпитопы, определяющие остатки и структуры, необходимые для связывания PGT121, из любого из штаммов ВИЧ-1, описанных в настоящем изобретении. Средство связывания может быть легко определено с помощью известного в данной области техники анализа, такого как ИФА, SPR, BLI или проточной цитометрии.

В конкретных вариантах реализации, наблюдаемое связывающее средство определяется с помощью стандартных методик, таких как ИФА, например, с использованием рекомбинантного белка gp120 или gp140, как описано в примере 3 РСТ публикации заявки на патент № WO 2012/030904, или как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации связывающее средство по меньшей мере к одному штамму ВИЧ увеличено, например, по меньшей мере на 0%, 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере на 1500%, по меньшей мере на 2000%, по меньшей мере на 2500%, по меньшей мере на 3000%, по меньшей мере на 5000% или по меньшей мере на 10000%. В некоторых вариантах реализации один или более штаммов включают BaL, TRO, SHIV, SF162 P3, pRHPA4259, qh0692, 6535, pCAAN5342, pWITO4160, AC10.0, US92HT593 или U92US657. В некоторых вариантах реализации один или более штаммов включают BaL, TRO, SHIV SF162 P3, pRHPA4259, qh0692, 6535, pCAAN5342, pWITO4160, AC10.0, US92HT593 или U92US657. В конкретных вариантах реализации, антитела и их фрагменты по настоящему изобретению связываются с gp120 BaL ВИЧ с $EC_{50} < 20,0$ нМ, < 10 нМ, < 1 нМ, по данным прямого анализа ИФА, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации антитела и их фрагменты по настоящему изобретению связываются с gp120 BaL, gp140 BaL, gp140 SHIV SF162P3 или gp120 TRO ВИЧ со значениями EC_{50} по данным ИФА ниже, например, в 2 раза, 1,6 раза, 1,4 раза, 1,2 раза, 1 раз, 0,8 раз, 0,6 раз по сравнению с PGT121 LO6. В некоторых вариантах реализации антитела и их фрагменты по настоящему изобретению связываются с gp120 BaL, gp120 pRHPA4259, gp120 qh0692, gp120 6535, gp120 pCAAN5342, gp120 pWITO4160 или gp120 AC10.0 ВИЧ со значениями EC_{50} по данным ИФА в 3 раза, 2,5 раза, 2 раза, 1,5 раза, 1 раз или 0,5 раз ниже по сравнению с PGT121 LO6. В других вариантах реализации связывающее средство определяется с помощью FACS с использованием клеточных линий человека, экспрессирующих рекомбинантный Env ВИЧ. Один или более штаммов включают BaL, US657, HT593 или SHIV SF162 P3. В конкретных вариантах реализации связывающее средство по меньшей мере к одному штамму увеличено, например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере на 1500%, по меньшей мере на 2000%, по меньшей мере на 2500%, по меньшей мере на 3000%, по меньшей мере на 5000% или по меньшей мере на 10000%. В некоторых вариантах реализации антитела и их фрагменты по настоящему изобретению связываются с Env ВИЧ по меньшей мере к одному штамму с $IC_{50} < 1,0$ нМ или $< 0,8$ нМ по данным измерений ИФА. В некоторых вариантах реализации антитела и их фрагменты по настоящему изобретению связываются с Env ВИЧ по меньшей мере одного штамма с IC_{50} по данным измерений ИФА от примерно 0,1 мкМ до примерно 10 нМ или от примерно 0,1 мкМ до примерно 20 нМ. В некоторых вариантах реализации антитела и их фрагменты по настоящему изобретению связываются с gp120 (BaL) ВИЧ по меньшей мере одного штамма с $EC_{50} < 20$ нМ, < 10 нМ, < 5 нМ, < 2 нМ, < 1 нМ, $< 0,5$ нМ, $< 0,2$ нМ или $< 0,1$ нМ. В конкретных вариантах реализации, этот по меньшей мере один штамм содержит два или более, три или более, четыре или более или пять или более штаммов, например, любой из описанных в настоящем изобретении.

В конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеет увеличенное связывающее средство к Fc γ R по сравнению с антителом PGT-121 LO6. Связывающее средство можно легко определить с помощью известного в данной области техники анализа, такого как ИФА, SPR или BLI. В конкретных вариантах реализации, связывающее средство определяется стандартными методами, такими как ИФА, например, как описано в настоящем изобретении. В конкретных вариантах реализации, связывающее средство увеличено, например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, при не менее 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или по меньшей мере в 1000 раз. В некоторых вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с любым из: человеческого Fc γ RI, человеческого Fc γ RIIA-167H, человеческого Fc γ RIIA-167R, человеческого Fc γ RIIB, человеческого Fc γ RIIA-176V, человеческого Fc γ RIII-176F, человеческого Fc γ RIIB-NA1, человеческого Fc γ RIIB-NA2, человеческого FcRn при pH 7,0 или человеческого FcRn при

pH 6,0 с любым из следующих значений EC_{50} по данным измерений ИФА: <0,1 нМ, <0,2 нМ, <0,3 нМ, <0,5 нМ, <1,0 нМ, <1,5 нМ, <2,0 нМ, <2,5 нМ, <3,0 нМ, <3,5 нМ, <5 нМ, <10 нМ, <20 нМ, <25 нМ, <30 нМ, >40 нМ, <50 нМ, <100 нМ, <200 нМ, <250 нМ, <500 нМ, <1 мкМ, <2 мкМ, <5 мкМ или больше или равно 10 мкМ. В конкретных вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRI с EC_{50} от 0,1 до 1 мкМ. В конкретных вариантах реализации, антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIA-176F с EC_{50} от 0,1 до 10 нМ. В конкретных вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIA-176V с EC_{50} от 1 до 0,1 нМ. В конкретных вариантах реализации, антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIA-167H с EC_{50} от 100 до 1 нМ. В конкретных вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с FcγRIIA-167R человека с EC_{50} от 50 до 1 нМ. В конкретных вариантах реализации, антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIB с EC_{50} от 1 мкМ до 10 нМ. В конкретных вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIB-NA1 с EC_{50} от 1 нМ до 50 нМ. В конкретных вариантах реализации, антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIB-NA2 с EC_{50} от 1 нМ до 50 нМ. В некоторых вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с FcγRI человека с EC_{50} с кратностью от 0,5 до 1,5 величине EC_{50} , определенной для PGT121 LO6. В конкретных вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с FcγRI человека с EC_{50} , не измененной по сравнению с PGT121 LO6. В некоторых вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIA-176F с EC_{50} , которая в 0,5 раз, 2 раза, 4 раза, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз ниже, чем определено для PGT121 LO6. В конкретных вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcγRIIA-176F с EC_{50} по данным ИФА, которая в 10-20 раз ниже, чем для PGT121 LO6.

В конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеет увеличенное связывающее сродство к FcRn при pH 6,0 по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеет увеличенное связывающее сродство к FcRn при pH 6,0 и уменьшенное или аналогичное связывание при pH 7,4 или pH 7,0 по сравнению с антителом PGT-121 LO6. Связывающее сродство может быть легко определено с помощью известного в данной области техники анализа, такого как ИФА, SPR или BLI. В конкретных вариантах реализации, связывающее сродство определяется стандартными методами, такими как ИФА, например, как описано в настоящем изобретении. В конкретных вариантах реализации, связывающее сродство к FcRn увеличено, например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или по меньшей мере в 1000 раз. В некоторых вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcRn при pH 6,0 с EC_{50} : <10 нМ, <2,0 нМ или <1,0 нМ. В некоторых вариантах реализации антитела или их фрагменты по настоящему изобретению связываются с человеческим FcRn при pH 7,0 с любым из следующих EC_{50} по данным измерений ИФА: <0,1 нМ, <0,2 нМ, <0,3 нМ, <0,5 нМ, <1,0 нМ, <1,5 нМ, <2,0 нМ, <2,5 нМ, <3,0 нМ, <3,5 нМ, <5 нМ, <10 нМ, <20 нМ, <25 нМ, <30 нМ, <40 нМ, <50 нМ, <100 нМ, <200 нМ, <250 нМ, <500 нМ, <1 мкМ, <2 мкМ, <5 мкМ, <10 мкМ, <50 мкМ, <100 мкМ или больше или равно 100 мкМ.

Процесс изготовления биотерапевтических средств требует процедуры вирусной инактивации (VI), предназначенной в качестве меры безопасности для удаления любых потенциальных вирусных загрязнителей, которые могут присутствовать в процессе клеточной культуры, используемой для получения антитела. Эту процедуру VI обычно выполняют путем выдержки раствора очищенного антитела при низком pH (часто при pH, равном 3,5 или примерно 3,5) в течение длительного времени (часто 1-3 ч). Известно, что некоторые антитела образуют во время этого процесса либо растворимые, либо нерастворимые агрегаты (содержание агрегата 10-20% или более), что делает их непригодными для производства. По указанному стабильность антитела при низком pH (например, pH 3,5) является критическим производственным показателем, и улучшение стабильности при низком pH может позволить реализовать изготовление и производство определенных антител для терапевтического применения.

В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению обладают повышенной стабильностью при низком pH, измеренной с помощью % агрегации, т.е. показывают снижение агрегации при хранении при низком pH, например, pH 3,5 в различных буферах для хранения и элюирования антител по сравнению с PGT121 LO6. В конкретных вариантах реализации они показывают агрегацию менее 80%, менее 50%, менее 10% при хранении при pH 3,5 в течение 1 ч. В конкретных вариантах реализации они показывают менее 10%, менее 5%, менее 2% или менее 1% или 0% измеримой агрегации при хранении при pH 3,5 в течение 1 ч. В конкретных вариантах реали-

зации они показывают улучшение содержания мономера (т.е. снижение содержания агрегата) на 1%, 2%, 5% или 10% при хранении при pH 3,5 в течение 1 ч.

В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеет увеличенную или большую эффекторную функцию по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации эффекторная функция увеличена, например, по меньшей мере на 1%, по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 3%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 1000 раз или по меньшей мере в 10000 раз. В конкретных вариантах реализации этой эффекторной функцией является ADCC, тогда как в других вариантах реализации этой эффекторной функцией является ADCP. В конкретных вариантах реализации эффекторная функция антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению варьируется от отсутствия ответа (ниже предела обнаружения), наблюдаемого при 100 мкг/мл (~667 нМ), до активности в диапазоне от 0,1 нМ до 1 мкМ или в диапазоне от 0,1 до 1 нМ.

Эффекторную функцию можно измерять с помощью анализов, известных или доступных в данной области техники, включая, например, описанные в прилагаемых примерах. В некоторых вариантах реализации ADCC измеряют в анализе ADCC по гену-репортеру *ex vivo* с использованием сконструированных клеток, таких как донорская клетка, инфицированная различными штаммами ВИЧ; а ADCP измеряют в анализе ADCP *ex vivo* с использованием донорских клеток, инфицированных различными штаммами ВИЧ. В некоторых вариантах реализации ADCC измеряют в анализе ADCC *in vitro* с использованием первичных эффекторных NK клеток от здоровых доноров и сконструированной линии CD4⁺ Т-клеток с репортерным геном люциферазы, инфицированных различными штаммами ВИЧ; а ADCP измеряют в анализе ADCP *in vitro* с использованием донорских клеток, инфицированных различными штаммами ВИЧ. В некоторых вариантах реализации антителозависимую активацию эффекторных клеток определяют с использованием клеток, например Т-клеток, экспрессирующих FCγRIIIA человека, сцепленный с клетками, экспрессирующими NFAT-зависимые репортерные гены *Env*. В некоторых вариантах реализации антителозависимую активацию эффекторных клеток определяют с использованием сконструированных клеток, например Т-клеток, экспрессирующих FCγRIIIA человека, сцепленный с NFAT-зависимым репортерным геном, совместно культивированных с клетками, экспрессирующими *Env* ВИЧ. В конкретных вариантах реализации, ADCC определяют в клеточном анализе с использованием инфицированных ВИЧ-1 первичных CD4⁺ Т-клеток и аутологичных эффекторных NK-клеток от здоровых доноров, которые экспрессируют FCγRIIIA и опосредуют антителоопосредованное уничтожение инфицированных клеток с помощью опосредованной гранзимом и перфоринотоксичности (ADCC), например, как описано в прилагаемых примерах. В некоторых вариантах реализации опосредованное моноцитами и РВМС антителозависимое клеточное уничтожение определяют с использованием ВИЧ-1-инфицированных CD4⁺ Т-клеток в качестве клеточных мишеней и первичных аутологичных РМВС или выделенных моноцитов в качестве эффекторных клеток, например, как описано в прилагаемых примерах.

В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению демонстрируют повышенную или большую нейтрализацию ВИЧ-1 по сравнению с антителом PGT-121 LO6. Нейтрализацию можно определить с помощью методов, известных в данной области техники. В конкретных вариантах реализации ВИЧ-1 представлен одним конкретным штаммом, например, любым из описанных в настоящем изобретении штаммов, например, изолятом ВИЧ подтипа В. В конкретных вариантах реализации нейтрализацию определяют для множества различных штаммов, например, в виде среднего по нескольким или многим различным штаммам. Например, можно определить нейтрализующую активность против вируса или панели вирусов с помощью клеточного анализа инфекционности на линии клеток СЕМ-NKг-CCR5-LucR (модифицированной линии CD4 Т-клеток) или JC53-BL (также называемой TZM-bl, модифицированной клеточной линии HeLa) с репортерным геном люциферазы (Li et al., 2005 JVir, 79 (16), 10108-25). Эти анализы могут проводиться как однократные или многоцикловые анализы репликации вируса в зависимости от используемого вируса (псевдотипический или компетентный по репликации вирус). Альтернативно нейтрализующую активность можно определить, используя анализ инфекционности на линии клеток U87.CCR5.CXCR4 (модифицированной линии CD4 Т-клеток) с использованием рекомбинантных вирусов с репортерным геном люциферазы, псевдотипированных белками оболочки ВИЧ пациента (Richman et al., 2003 PNAS, 100 (7), 4144-9). Примеры вирусов, которые могут быть использованы, включают среди прочего лабораторно адаптированный штамм ВИЧ-1 BaL и клинические изоляты 93HT593, 92US657, 92US712 и 92US727 подтипа В (Программа предоставления реагентов AIDS Reagent Program NIH). В некоторых вариантах реализации нейтрализацию измеряют, как описано в примере 4 публикации заявки РСТ № WO 2012/030904, или как описано в прилагае-

мых примерах. В конкретных вариантах реализации, нейтрализация какого-либо конкретного штамма или средняя нейтрализация множества различных штаммов увеличена, например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или по меньшей мере в 1000 раз или по меньшей мере в 10000 раз. В некоторых вариантах реализации нейтрализация увеличена для одного или нескольких штаммов, но нет существенного улучшения средней нейтрализации для большинства тестируемых штаммов. В конкретных вариантах реализации IC₅₀ антител или их фрагментов составляет <0,02 или <0,015 при нейтрализации BaL; <0,2 или <0,16 при нейтрализации HT593; от <0,1 при нейтрализации US657; <0,25 или <0,20 при нейтрализации US712; и/или <0,1 или <0,02 или <0,015 при нейтрализации US727. В одном из вариантов осуществления IC₅₀ антител или их фрагментов может составлять <0,02 мкг/мл или <0,015 мкг/мл при нейтрализации BaL; <0,2 мкг/мл или <0,16 мкг/мл при нейтрализации HT593; <0,1 мкг/мл при нейтрализации US657; <0,25 мкг/мл или <0,20 мкг/мл при нейтрализации US712; и/или <0,1 мкг/мл или <0,02 мкг/мл или <0,015 мкг/мл при нейтрализации US727. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут иметь IC₅₀ нейтрализации в диапазоне от 0,0005 до 10 мкг/мл для изолятов подтипа В. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут иметь IC₅₀ нейтрализации в диапазоне от 0,001 до 3,3 мкг/мл для изолятов DM и Х4 подтипа В. В некоторых вариантах реализации антитела или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеет сниженную или меньшую иммуногенность по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации иммуногенность определяют с помощью анализа, известного и доступного в данной области техники или описанного в прилагаемых примерах. В конкретных вариантах реализации местоположение Т-клеточных эпитопов определяют с помощью картирования эпитопов Т-клеток EpiScreen™, которое включает в себя анализ активации Т-клеток от 50 доноров ex vivo со сканированием пептидов, как описано в литературе (Baker et al., 2007. Development Discovery Development 10 (2): 219-227). В конкретных вариантах реализации относительную иммуногенность сконструированных вариантов антител определяют с помощью анализа активации с цельной молекулой Т-клеток от 50 доноров ex vivo и анализа высвобождения цитокинов, которые способны прогнозировать клиническую иммуногенность, как описано в литературе (Jaber et al., 2007. J Pharm. Biomed Anal 43 (4): 1256-1261). В конкретных вариантах реализации частота ответа на донорские клетки снижена, например, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60% по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации ответ на донорские клетки по данным EpiScreen составляет <10%, <15%, <20%, <25%, <30% или <35%.

В конкретных вариантах реализации предполагается, что связывание антител и их фрагментов по настоящему изобретению с белком Env включает области Env в следующих остатках или вокруг них (нумерация Env ВИЧ HXB2): петля V3 (324-328, 330) и ассоциированный гликан N332 и часть петли V1 (135-137) и ассоциированный гликан N137, остатки 415-417. Предполагается, что паратоп антитела для связывания Env включает остатки в следующих областях, которые непосредственно контактируют с антигеном в кристаллической структуре PGT-122-Env (нумерация Кабата): CDRH1 (33), CDRH2 (50, 56, 58), CDRH3 (99, 100, 100A-E, 100G, 100I, 100L), CDRL1 (28-30), CDRL2 (50-52), LFR3 (66, 67 67A-C) и CDRL3 (93, 94, 95A-95B).

В некоторых аспектах предлагаемые в настоящем изобретении антитела могут быть конъюгированы или связаны с терапевтическими и/или визуализирующими/детектируемыми фрагментами. Способы конъюгирования или связывания антител хорошо известны в данной области техники. Ассоциации между антителами и метками включают любые известные в данной области техники средства, включая, среди прочего, ковалентные и нековалентные взаимодействия. В одном не имеющем ограничительного характера варианте реализации антитела могут быть ассоциированы с токсином, радионуклидом, железосодержащим соединением, красителем, реагентом для визуализации, флуоресцентной меткой или химиотерапевтическим агентом, который будет токсичным при доставке в раковую клетку. Альтернативно, антитела могут быть ассоциированы с детектируемой меткой, такой как радионуклид, связанное с железом соединение, краситель, реагент для визуализации или флуоресцентный агент для иммунодетекции целевых антигенов. Неограничивающие примеры радиоактивных меток включают, например, 32P, 33P, 43K, 52Fe, 57Co, 64Cu, 67Ga, 67Cu, 68Ga, 71Ge, 75Br, 76Br, 77Br, 77As, 77Br, 81Rb/81MKr, 87MSr, 90Y, 97Ru, 99Tc, 100Pd, 101Rh, 103Pb, 105Rh, 109Pd, 111Ag, 111In, 113In, 119Sb, 121Sn, 123I, 125I, 127Cs, 128Ba, 129Cs, 131I, 131Cs, 143Pr, 153Sm, 161Tb, 166Ho, 169Eu, 177Lu, 186Re, 188Re, 189Re, 191Os, 193Pt, 194Ir, 197Hg, 199Au, 203Pb, 211At, 212Pb, 212Bi и 213Bi. Неограничивающие примеры токсинов включают, например, дифтерийный токсин А, несвязывающие активные фрагменты дифтерийного токсина, экзотоксин A Pseudomonas aeruginosa, А-цепь рицина, А-цепь абрина, А-цепь модецина, альфа-сарцин, белки Aleurites fordii, диантиновые белки, белки Phytolaca americana (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор

Momordica charantia, курцин, кротин, ингибитор *Saponaria Officinalis*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин, трикотецен, фосфолипаза С *Clostridium perfringens* (PLC), рибонуклеаза поджелудочной железы быка (BPR), антивирусный белок (PAP), абрин, фактор яда кобры (CVF), гелонин (GEL), сапорин (SAP), вискумин. Неограничивающие примеры железосодержащих соединений включают, например, магнитные частицы оксида железа, частицы двухвалентного или трехвалентного железа, Fe_2O_3 и Fe_3O_4 . Железосодержащие соединения и способы мечения полипептидов, белков и пептидов можно найти, например, в патентах США 4101435 и 445773 и в опубликованных заявках США 20020064502 и 20020136693, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации предлагаемые в настоящем изобретении антитела могут быть ковалентно или нековалентно сцеплены с цитотоксином или другим ингибирующим пролиферацию клеток соединением, чтобы локализовать доставку этого агента в опухолевую клетку. Например, этот агент может быть выбран из группы, включающей агенты, ингибиторы ферментов, ингибиторы пролиферации, литические агенты, ингибиторы синтеза ДНК или РНК, модификаторы проницаемости мембраны, метаболиты ДНК, производные дихлорэтилсульфида, ингибиторы производства белка, ингибиторы рибосом, индукторы апоптоза и нейротоксины. В некоторых вариантах реализации антитела могут быть сцеплены с агентом, полезным для визуализации опухолей. Такие агенты включают: металлы; металлохелаторы; лантаноиды; лантаноидные хелаторы; радиоактивные металлы; хелаторы радиоактивных металлов; позитронно-активные ядра; микропузырьки (для ультразвука); липосомы; молекулы, микрокапсулированные в липосомах или наносфере; монокристаллические наносоединения оксида железа; контрастные агенты для магнитно-резонансной томографии; светопоглощающие, отражающие и/или рассеивающие вещества; коллоидные частицы; флуорофоры, такие как флуорофоры ближней ИК области. Во многих вариантах реализации такая вторичная функциональная группа/компонент будет относительно большой, например, по меньшей мере, 25 а.е.м., и во многих случаях может иметь размер не менее 50 100 или 250 а.е.м. В некоторых вариантах реализации вторичная функциональная группа представляет собой хелатный фрагмент для хелатирования металла, например хелатор для радиоактивного металла или парамагнитного иона. В дополнительных вариантах реализации она представляет собой хелатор для радионуклида, полезного для радиотерапии или процедур визуализации. Радионуклиды, полезные в настоящем изобретении, включают гамма-излучающие радионуклиды, позитрон-излучающие радионуклиды, источники Оже-электронов, источники рентгеновского излучения и источники флуоресценции, причем предпочтительными для терапевтического применения являются источники бета-или альфа-излучения. Примерами радионуклидов, полезных в качестве токсинов в лучевой терапии, являются: ^{32}P , ^{33}P , ^{43}K , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{71}Ge , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{77}As , ^{77}Br , $^{81}Rb/^{81}MKr$, ^{87}MSr , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , ^{100}Pd , ^{101}Rh , ^{103}Pb , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}Ag , ^{111}In , ^{113}In , ^{119}Sb , ^{121}Sn , ^{123}I , ^{125}I , ^{127}Cs , ^{128}Ba , ^{129}Cs , ^{131}I , ^{131}Cs , ^{143}Pr , ^{153}Sm , ^{161}Tb , ^{166}Ho , ^{169}Eu , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{189}Re , ^{191}Os , ^{193}Pt , ^{194}Ir , ^{197}Hg , ^{199}Au , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi и ^{213}Bi . Предпочтительные терапевтические радионуклиды включают ^{188}Re , ^{186}Re , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{109}Pd , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{125}I , ^{131}I , ^{77}Br , ^{211}At , ^{97}Ru , ^{105}Rh , ^{198}Au и ^{199}Ag , ^{166}Ho или ^{177}Lu . Условия, при которых хелатор будет координационно связывать металл, описаны, например, Gasnow et al. Патенты США №№ 4831175, 4454106 и 4472509, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки. В контексте настоящего изобретения термины "радионуклид" и "радиоактивная метка" взаимозаменяемы. ^{99}Tc является особенно привлекательным радиоизотопом для диагностических применений, так как он легко доступен для всех отделений ядерной медицины, является недорогим, дает минимальные дозы облучения пациента и обладает идеальными свойствами радионуклидной визуализации. Он имеет период полураспада шесть часов, таким образом желательно быстрое нацеливание меченого технецием антитела. Соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах реализации модифицированные антитела включают хелатирующий агент для технеция. В других вариантах реализации вторичная функциональная группа может представлять собой радиосенсибилизирующий агент, например фрагмент молекулы, который увеличивает чувствительность клеток к излучению. Примеры радиосенсибилизирующих агентов включают нитроимидазолы, метронидазол и мезонидазол (см.: DeVita, V. T. в "Harrison's Principles of Internal Medicine", p. 68, McGraw-Hill Book Co., NY, 1983, который включен в настоящую заявку посредством ссылки). Модифицированные антитела, которые содержат радиосенсибилизирующий агент в качестве активного фрагмента, вводят индивидууму и локализуют в клетке-мишени. При воздействии на индивидуума излучения радиосенсибилизирующий агент "возбуждается" и вызывает гибель клетки.

Последовательности антител

Антитела по настоящему изобретению содержат одну или более полипептидных последовательностей тяжелых цепей гамма и легких цепей лямбда различных антител, описанных в настоящем изобретении, и их варианты и антигенсвязывающие фрагменты. В некоторых вариантах реализации антитела по настоящему изобретению (и их варианты и их антигенсвязывающие фрагменты) содержат вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи любого из различных антител, описанных в настоящем изобретении. В конкретных вариантах реализации, антитела, их вариабельные области и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению включают в себя одну или более модификаций аминокислотных последовательностей по сравнению с антителом PGT-121 LO6 дикого типа. В

табл. 1 приведены следующие аминокислотные последовательности для PGT121 LO6 и иллюстративных антител по настоящему изобретению: тяжелая цепь, CDR 1-3 тяжелой цепи (согласно нумерации Кабата, IMGТ, Чотиа и Хонеггер), легкая цепь, CDR 1-3 легкой цепи (Кабат, IMGТ, Чотиа и Хонеггер). Варианты антитела PGT121, приведенные в табл. 1, идентифицируют с помощью номера PGT, такого как, например, PGT121.15 и/или путем описания модификаций по сравнению с PGT LO6. Антитело PGT121 LO6 также может быть обозначено PGT121 WT (дикого типа). В табл. 1 также представлены аминокислотные последовательности для иллюстративных антител PGT122 по настоящему изобретению: тяжелая цепь, CDR 1-3 тяжелой цепи (согласно нумерации Кабата, IMGТ, Чотиа и Хонеггер), легкая цепь, CDR 1-3 легкой цепи (согласно нумерации Кабата, IMGТ, Чотиа и Хонеггер). В табл. 1 также представлены аминокислотные последовательности для иллюстративных антител PGT123 по настоящему изобретению: тяжелая цепь, CDR 1-3 тяжелой цепи (согласно нумерации Кабата, IMGТ, Чотиа и Хонеггер), легкая цепь, CDR 1-3 легкой цепи (согласно нумерации Кабата, IMGТ, Чотиа и Хонеггер). В некоторых вариантах реализации любые из антител или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению модифицированы так, что они содержат одну или более меток. В некоторых вариантах реализации одна или более меток содержат авидиновую метку.

В конкретных вариантах реализации любая из тяжелых цепей или легких цепей, описанных в настоящем изобретении, дополнительно содержит сигнальный пептид на N-конце. В различных вариантах реализации используемый сигнальный пептид является "нативным" (полученным из антитела), эндогенным (то есть, используемым секретируемыми в природе белками, например альбуминами), или сконструированным (например, разработанным *in silico* с помощью виртуального скрининга для кодирования секреции какого-то белка). В конкретных вариантах реализации, сигнальный пептид имеет любую из следующих последовательностей:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG (SEQ ID NO: 1) или
MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 2).

В конкретных вариантах реализации тяжелая цепь включает сигнальную последовательность:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG (SEQ ID NO: 1),

а легкая цепь включает сигнальную последовательность:

MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 2).

В конкретных вариантах реализации, любое из антител или их антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению являются гликозилированными. В конкретных вариантах реализации, гликозилирование представляет собой нативное гликозилирование, присутствующее в антителе PGT-121 LO6. В других вариантах реализации гликозилирование представляет собой модифицированное гликозилирование, которое, например, может быть введено посттрансляционно или посредством генной инженерии. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются афукозилированными, например, на сайте гликозилирования, присутствующем в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте. Большинство одобренных моноклональных антител имеют изотип IgG1, в котором два N-связанных биантенарных комплексных олигосахаридов связаны с Fc-областью. Fc-область выполняет эффекторную функцию ADCC посредством ее взаимодействия с лейкоцитарными рецепторами семейства FC γ R. Афукозилированные моноклональные антитела представляют собой моноклональные антитела, сконструированные таким образом, что олигосахариды в Fc-области антитела не содержат фукозы. Афукозилированные антитела могут обладать улучшенным связыванием с FC γ IIIa и повышенной антителозависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC). В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты являются афукозилированными и содержат модификации DEAL (то есть S239D, I332E, G236A и A330L по нумерации EC) в своих Fc-областях. Антитело PGT-121 LO6 содержит тяжелую цепь гамма с аминокислотной последовательностью, приведенной в табл. 1. Варибельная область тяжелой цепи гамма антитела PGT-121 LO6 отмечена в табл. 1 подчеркиванием. Константная область тяжелой цепи (Fc) PGT-121 LO6 показана в табл. 1 неподчеркнутой последовательностью. В табл. 1 также представлены CDR-фрагменты тяжелой цепи гамма PGT-121 LO6 и иллюстративные антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению. Варибельные области тяжелой и легкой цепей всех иллюстративных антител и их антигенсвязывающих фрагментов в табл. 1 показаны подчеркиваемыми. Константные области тяжелой и легкой цепей всех иллюстративных антител и их антигенсвязывающих фрагментов, приведенные в табл. 1, показаны неподчеркнутыми последовательностями. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более CDR тяжелой цепи гамма PGT-121 LO6, согласно любой из систем нумерации антител Кабата, IMGТ, Чотиа или Хонеггер. В конкретных вариантах реализации, антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат две или более или все три из этих CDR с тяжелой цепью гамма. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат все три из этих CDR с тяжелой цепью гамма, причем эти CDR в совокупности содержат одну или более, например одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь аминокислотных модификаций, например аминокислотные замены, делеции или инсерции (по сравнению с соответствующей последовательностью PGT121 LO6). В других вариантах реализации

антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более CDR тяжелой цепи PGT-122, согласно любой из систем нумерации антител Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер. В еще одном варианте реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат один или более CDR тяжелой цепи PGT-123, определенных согласно любой из систем нумерации антител Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер. В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит тяжелую цепь, переменную область тяжелой цепи или константную область тяжелой цепи, имеющие последовательность любого из антител, приведенных в табл. 1, или имеющие идентичность или гомологию последовательности с ними по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%. Ниже приведена кодирующая последовательность полинуклеотидной последовательности, кодирующей тяжелую цепь гамма PGT-121 LO6:

```
ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCTCTCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC
AGATGCAGTTACAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCCTTCGGAAACCCTGTCC
CTCACGTGCAGTGTGTCTGGTGCCTCCATAAGTGACAGTTACTGGAGCTGGATCCGG
CGGTCCCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGATTGGGTATGTCCACAAAAGCGGCGACAC
AAATTACAGCCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACTTGTCTGTTAGACACGTCCAAAAA
TCAGGTGTCCCTGAGCCTTGTGGCCGCGACCGCTGCGGACTCGGGCAAATATTATTG
CGCGAGAACAACCTGCACGGGAGGAGAATTTATGGAATCGTTGCCTTCAATGAGTGGT
TCACCTACTTCTACATGGACGTCTGGGGCAATGGGACTCAGGTCACCGTCTCCTCAG
CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGGCTGTCTTA
CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCT
CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA
ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC
AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID NO: 3).
```

Ниже приведена кодирующая область полинуклеотида, кодирующего переменную область тяжелой цепи гамма PGT-121 LO6:

```
CAGATGCAGTTACAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCCTTCGGAAACCCTGTCC
CCTCACGTGCAGTGTGTCTGGTGCCTCCATAAGTGACAGTTACTGGAGCTGGATCCG
GCGGTCCCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGATTGGGTATGTCCACAAAAGCGGCGACA
CAAATTACAGCCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACTTGTCTGTTAGACACGTCCAAAA
ATCAGGTGTCCCTGAGCCTTGTGGCCGCGACCGCTGCGGACTCGGGCAAATATTATT
GCGCGAGAACAACCTGCACGGGAGGAGAATTTATGGAATCGTTGCCTTCAATGAGTGG
TTCACCTACTTCTACATGGACGTCTGGGGCAATGGGACTCAGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 4).
```

Антитело PGT-121 LO6 содержит легкую цепь лямбда с аминокислотной последовательностью,

приведенной в табл. 1. Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи лямбда антитела PGT-121 LO6 отмечена штриховкой в табл. 1. Варибельные области других антител в табл. 1 могут быть определены путем сравнения. В табл. 1 также показаны CDR согласно нумерации Кабата легкой цепи лямбда PGT-121 LO6 и иллюстративные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более CDR легкой цепи лямбда PGT-121 LO6, определенных согласно любой из систем нумерации антител Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат две или более или все три из этих CDR легкой цепи. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат все три из этих CDR легкой цепи, причем эти CDR в совокупности содержат одну или более, например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь аминокислотных модификации, например аминокислотные замены, делеции или инсерции (по сравнению с соответствующей последовательностью PGT121 LO6). В других вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более CDR легкой цепи PGT-122, определенных согласно любой из систем нумерации антител Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер. В других вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более CDR легкой цепи PGT-123, определенных согласно любой из систем нумерации антител Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер. В других вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит легкую цепь или варибельную область легкой цепи, имеющие последовательность любого из антител, приведенных в табл. 1, или имеющих идентичность последовательности или гомологию с ними по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%. Ниже приведена кодирующая область полинуклеотида, кодирующего легкую цепь лямбда PGT-121 LO6:

```

ATGGCCTGGACCTTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGCCTCTGTGACCT
CCGATATATCTGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAGGATTTCTGTGGGGAAAAGAGC
CTTGGAAGTAGAGCTGTACAATGGTATCAACACAGGGCCGGCCAGGCCCTCTTTA
ATCATATATAATAATCAGGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCC
CCTGACTCCCCTTTTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCACCAGTGTCTGAAGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTACTGTTCATATATGGGATAGTAGAGTTCCCACCAAATGGGTC
TTCGGCGGAGGGACCACGCTGACCGTGTAGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTC
ACTCTGTTCCC GCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT
CTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAG
CCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGT
ACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAAAAGC
TACA GCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCC
TACAGAATGTTTCATAG (SEQ ID NO: 19).

```

Ниже приведена кодирующая область полинуклеотида, кодирующего варибельную область легкой цепи лямбда PGT-121 LO6:

```

TCCGATATATCTGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAGGATTTCTGTGGGGAAAAGAG
CCTTGGAAGTAGAGCTGTACAATGGTATCAACACAGGGCCGGCCAGGCCCTCTTT
AATCATATATAATAATCAGGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTC
CCCTGACTCCCCTTTTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCACCAGTGTCTGAAGCCGG
GGATGAGGCCGACTATTACTGTTCATATATGGGATAGTAGAGTTCCCACCAAATGGGT
CTTCGGCGGAGGGACCACGCTGACCGTGTTA (SEQ ID NO: 20).

```

В некоторых вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или все шесть из CDR, присутствующих в антителе PGT-121 LO6, согласно любой из систем нумерации Кабата, IMGT, Чотиа или Хонеггер. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат все шесть из этих CDR, причем эти CDR в совокупности содержат одну или более, например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь аминокислотных модификаций, например, аминокислотные замены, делеции или инсерции. В некоторых вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или все шесть из CDR, присутствующих в любом из антител,

приведенных в табл. 1. В других вариантах реализации одна или более CDR PGT-121 LO6 заменены, например, одной или несколькими соответствующими CDR другого антитела к ВИЧ. В конкретных вариантах реализации одна или более CDR PGT-121 LO6 заменены одной или несколькими соответствующими CDR из антител PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-133 или PGT-134, описанных в публикации PCT WO 2012/030904. Соответствующие CDR представляют собой CDR в том же положении в другом антителе, такие как CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, и CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, по указанному замена соответствующей CDR обозначает замену CDR1 тяжелой цепи на другую CDR1 тяжелой цепи, замена CDR1 легкой цепи - на другую CDR1 и т.д. Последовательности CDR этих антител представлены ниже.

Таблица 2. Области CDR антител PGT

Ab	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
PGT-122	DNYWS (SEQ ID NO: 5) (Кабат)	YHDSGDTNYN PSLKS (Кабат) (SEQ ID NO: 13)	TKHGRRYIGV VAFKEWFTYF YMDV (Кабат) (SEQ ID NO: 23)	GEESLGSRSVI (Кабат) (SEQ ID NO: 29)	NNNDRPS (Кабат) (SEQ ID NO: 34)	HIWDSRRPT NWV (Кабат) (SEQ ID NO: 37)
	GTLVDR (Чотиа) (SEQ ID NO: 6)	YVHDSGDTN (Чотиа) (SEQ ID NO: 14)	TKHGRRYIGV VAFKEWFTYF YMDV (Чотиа) (SEQ ID NO: 23)	GEESLGSRSVI (Чотиа) (SEQ ID NO: 29)	NNNDRPS (Чотиа) (SEQ ID NO: 34)	HIWDSRRPT NWV (Чотиа) (SEQ ID NO: 37)
PGT-123	DAYWS (Кабат) (SEQ ID NO: 7)	YVHHSAGDTNY NPSLKR (Кабат) (SEQ ID NO: 15)	ALHGKRIYIGV ALGELFTYFY MDV (Кабат) (SEQ ID NO: 24)	GKESIGSRAV Q (Кабат) (SEQ ID NO: 30)	NNQDRPA (Кабат) (SEQ ID NO: 35)	HIYDARGGT NWV (Кабат) (SEQ ID NO: 38)
	GASIND (Чотиа) (SEQ ID NO: 8)	YVHHSAGDTN (Чотиа) (SEQ ID NO: 16)	ALHGKRIYIGV ALGELFTYFY MDV (Чотиа) (SEQ ID NO: 24)	GKESIGSRAV Q (Чотиа) (SEQ ID NO: 30)	NNQDRPA (Чотиа) (SEQ ID NO: 35)	HIYDARGGT NWV (Чотиа) (SEQ ID NO: 38)
PGT-124	NYIWT (Кабат) (SEQ ID NO: 9)	YISDRETTTYN PSLNS (Кабат) (SEQ ID NO: 17)	ARRGQRIYIGV VSFGEFFYYY YMDV (Кабат) (SEQ ID NO: 25)	GRQALGSRAV Q (Кабат) (SEQ ID NO: 31)	NNQDRPS (Кабат) (SEQ ID NO: 36)	HMWDSRSG FSWS (Кабат) (SEQ ID NO: 39)
	GGISIN (Чотиа) (SEQ ID NO: 10)	YISDRETTT (Чотиа) (SEQ ID NO: 18)	ARRGQRIYIGV VSFGEFFYYY YMDV (Чотиа) (SEQ ID NO: 25)	GRQALGSRAV Q (Чотиа) (SEQ ID NO: 31)	NNQDRPS (Чотиа) (SEQ ID NO: 36)	HMWDSRSG FSWS (Чотиа) (SEQ ID NO: 39)
PGT-133	GRFWS (Кабат) (SEQ ID NO: 11)	YFSDTRSEY NPSLRS (Кабат) (SEQ ID NO: 21)	AQQGKRIYIGI GSFGEFFYYY YMDA (Кабат) (SEQ ID NO: 26)	GERSRGSRAV A (Кабат) (SEQ ID NO: 32)	NNQDRPA (Кабат) (SEQ ID NO: 35)	HYWDSRSPI SWI (Кабат) (SEQ ID NO: 40)
	NGSVSG (Чотиа) (SEQ ID NO: 12)	YFSDTRSE (Чотиа) (SEQ ID NO: 22)	AQQGKRIYIGI VSFGEFFYYY YMDA (Чотиа) (SEQ ID NO: 27)	GERSRGSRAV Q (Чотиа) (SEQ ID NO: 33)	NNQDRPA (Чотиа) (SEQ ID NO: 35)	HYWDSRSPI SWI (Чотиа) (SEQ ID NO: 40)
PGT-134	GRFWS (Кабат) (SEQ ID NO: 11)	YFSDTRSEY NPSLRS (Кабат) (SEQ ID NO: 21)	AQQGKRIYIGI VSFGEFFYYY YMDA (Кабат) (SEQ ID NO: 28)	GERSRGSRAV Q (Кабат) (SEQ ID NO: 33)	NNQDRPA (Кабат) (SEQ ID NO: 35)	HYWDSRSPI SWI (Кабат) (SEQ ID NO: 40)
	NGSVSG (Чотиа) (SEQ ID NO: 12)	YFSDTRSE (Чотиа) (SEQ ID NO: 22)	AQQGKRIYIGI VSFGEFFYYY YMDA (Чотиа) (SEQ ID NO: 28)	GERSRGSRAV Q (Чотиа) (SEQ ID NO: 33)	NNQDRPA (Чотиа) (SEQ ID NO: 35)	HYWDSRSPI SWI (Чотиа) (SEQ ID NO: 40)

Антитела по настоящему изобретению и их антигенсвязывающие фрагменты содержат одну или более аминокислотных модификаций по сравнению с PGT-121 LO6. Эти модификации могут включать в

себя любую из множества различных типов модификаций, включая, например, модификацию аллотипа, модификации Fc, модификации Fab и модификацию некоторых избранных остатков, таких как сайты гликозилирования. Неограничивающие примеры модификаций, присутствующих в некоторых вариантах реализации антител и их антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, описаны в настоящем изобретении и показаны в последовательностях, представленных в табл. 1.

i) Модификации аллотипа.

IgG-антитела существуют в различных аллотипах и изоаллотипах. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению включают тяжелую цепь IgG1, имеющую аллотип G1m1; nG1m2; G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1 или G1m17. Каждый из этих аллотипов или изоаллотипов характеризуется следующими аминокислотными остатками в указанных положениях в константной области тяжелой цепи IgG1 (Fc) (нумерация ЕС):

G1m1: D356, L358;

nG1m1: E356, M358;

G1m3: R214, E356, M358, A431;

G1m17,1: K214, D356, L358, A431;

G1m17,1,2: K214, D356, L358, G431;

G1m3,1: R214, D356, L358, A431; и

G1m17: K214, E356, M358, A431.

Антитело PGT-121 LO6 содержит аллотип IgG1m3. В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат аллотип IgG1m3, тогда как в других вариантах реализации аллотип модифицирован по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации, аллотип представляет собой nG1m1, G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1; или G1m17. В некоторых вариантах реализации аллотип представляет собой G1m17. В конкретных вариантах реализации антитела или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи IgG1, содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей, в которых репрезентативные определяющие аллотип остатки обозначены жирным шрифтом:

IgG1m3:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41);

IgG1m17,1:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**K**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 42);

IgG1m17,1,2:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**K**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 43);

IgG1m3,1:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44); или

IgG1m17:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**K**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 45).

В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит тяжелую цепь IgG1, содержащую следующую аминокислотную последовательность аллотипа IgG1m17:

QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPPGKLEWIGYVHKSGDTNY
 SPSLKSRLVNSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFY
 MDVWNGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD
 KTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV
 LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:
 46).

В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат легкую цепь каппа, имеющую аллотип, выбранный из Km1; Km1,2; или Km3. Каждый из этих аллотипов характеризуется следующими аминокислотными остатками в указанных положениях в легкой цепи IgG1 (нумерация EC):

Km1: V153, L191;

Km1,2: A153, L191; и

Km3: A153, V191.

В конкретных вариантах реализации антитела или его антиген связывающий фрагмент содержит легкую цепь каппа IgG1, содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей, в которых репрезентативные определяющие аллотип остатки обозначены жирным шрифтом:

Km1:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNVLQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 47);

Km1,2:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 48);

или

Km3:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 49).

Каждый отдельный человек имеет от семи до одиннадцати различных генов легкой цепи лямбда, которые кодируют легкие цепи, выбранные из Лямбда1, Лямбда2, Лямбда3, Лямбда4, Лямбда5, Лямбда6 и Лямбда7. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат легкую цепь лямбда, выбранную из Лямбда1, Лямбда2, Лямбда3, Лямбда4, Лямбда5, Лямбда6 и Лямбда7. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат легкую цепь лямбда, выбранную из Лямбда1, Лямбда2, Лямбда3 и Лямбда7. В конкретных вариантах реализации антитела или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь лямбда IgG1, содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей, в которых репрезентативные лямбда-определяющие остатки обозначены жирным шрифтом:

IGLC1:

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS
 KQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 50);

IGLC2:

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPS
 KQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 51);

IGLC3:

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPAKAGVETTTPS
KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 52);

или

IGLC7:

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKP
SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS (SEQ ID NO:
53).

В конкретных вариантах реализации легкая цепь содержит следующую аминокислотную последовательность:

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSP
FGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT
PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 54).

В конкретных вариантах реализации антитело или его антиген связывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит любую из последовательностей легкой цепи, приведенных в табл. 1, или последовательностей, имеющих по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или не менее 99% идентичности с ними.

В конкретных вариантах реализации антитело или его антиген связывающий фрагмент содержит тяжелую цепь IgG1, имеющую аллотип IgG1m17, и легкую цепь Лямбда2.

В некоторых вариантах реализации легкая цепь содержит одну или более следующих аминокислотных замен (по сравнению с PGT121 LO6 согласно нумерации Кабата на фиг. 1): Arg в положении 67b, Pro в положении 67c и Lys в положении 103. В некоторых вариантах реализации легкая цепь содержит следующие аминокислотные замены (по сравнению с PGT121 LO6 с использованием системы нумерации Кабата на фиг. 1): Arg в положении 67b и Pro в положении 67c.

ii) Модификации Fc.

В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты включают одну или более модификаций аминокислотных последовательностей в константной области тяжелой цепи (Fc) по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации эти модификации повышают стабильность или увеличивают связывающее средство модифицированного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации некоторые из этих модификаций или их комбинации неожиданно увеличивают эффекторную функцию или нейтрализующую активность антитела. Последовательность некоторых иллюстративных последовательностей тяжелой цепи, содержащих одну или более модификаций Fc, и антитела, содержащие такие модифицированные последовательности тяжелой цепи, показаны в табл. 1. В некоторых вариантах реализации одна или более модификаций выбираются из следующих аминокислотных замен Fc (по сравнению с PGT121 LO6, нумерация EC) или их комбинаций: L234F; L235E; G236A; S239D; F243L; D265E; S267E; H268F; R292P; N297Q; S298A; S324T; I332E; S239D; A330L; L234F; L235E; P331S; F243L; Y300L; V305I; P396L; S298A; E333A; K334A; E345R; L235V; F243L; R292P; Y300L; P396L; M428L; E430G; N434S; G236A, S267E, H268F, S324T и I332E; G236A, S239D и I332E; S239D, A330L, I332E; L234F, L235E и P331S; F243L, R292P, Y300L, V305I и P396L; G236A, H268F, S324T и I332E; S239D, H268F, S324T и I332E; S298A, E333A и K334A; L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L; S239D, I332E; S239D, S298A и I332E; G236A, S239D, I332E, M428L и N434S; G236A, S239D, A330L, I332E, M428L и N434S; S239D, I332E, G236A и A330L; M428L и N434S; M428L, N434S; G236A, S239D, A330L и I332E; а также G236A и I332E.

В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты содержат два или более, три или более, четыре или более, пять или более или шесть или более модифицированных аминокислотных остатков Fc. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат мутации S239D, I332E, G236A и A330L, которые в совокупности обозначаются DEAL. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат мутации M428L и N434S, которые в совокупности обозначаются LS. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты содержат мутации S239D, I332E, G236A, A330L, M428L и N434S (DEALLS). В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну из последовательностей константной области тяжелой цепи, присутствующих в любом из антител, представленных в табл. 1, или их вариант, имеющий идентичность последовательности или гомологию с ними по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по

меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%.

В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты являются афукозилированными. В некоторых вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты содержат одну или более меток. В некоторых вариантах реализации одна или более меток содержат авидиновую метку.

iii) Модификации Fab.

В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты включают одну или более модификаций аминокислотных последовательностей в варибельной области тяжелой цепи или варибельной области легкой цепи (Fab) по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации эти модификации повышают стабильность или увеличивают связывающее сродство модифицированного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с антителом PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации эти модификации снижают иммуногенность, изомеризацию, гликозилирование или окисление антител или их антигенсвязывающих фрагментов. В конкретных вариантах реализации такая модификация приводит к удалению потенциального сайта изомеризации, гликозилирования или окисления данных антител или их антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах реализации аминокислотные замены приводят к увеличению трансляции антител или их антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах реализации эти модификации увеличивают % извлечения мономерного IgG в процедуре инактивации при низком pH. В некоторых вариантах реализации эти модификации увеличивают эффективность нейтрализации антител или их антигенсвязывающих фрагментов в отношении ВИЧ по сравнению с антителом PGT-121 LO6 при измерении активности против одного ВИЧ-штамма или подмножества родственных штаммов ВИЧ.

В конкретных вариантах реализации эта модификация содержит аминокислотную замену в одном или нескольких потенциальных сайтах гликозилирования, расположенных в антителе PGT-121 LO6. Сайты N-связанного гликозилирования могут содержать последовательность NX(S/T), где X обозначает любой аминокислотный остаток, кроме пролина, и где N является гликозилированным. В конкретных вариантах реализации сайты гликозилирования расположены на остатках 58, 68 и 105 (нумерация Кабата) последовательности варибельной области тяжелой цепи PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более аминокислотных замен в остатках 58-60, 68-70 и 105-107 (нумерация Кабата) Fab тяжелой цепи по сравнению с PGT-121 LO6, что позволяет элиминировать консенсусную последовательность гликозилирования NX(S/T). В некоторых вариантах реализации одна или более аминокислотных замен происходят в положениях 60, 68 или 105 (нумерация Кабата). В конкретных вариантах реализации аминокислотные замены удаляют или разрушают сайт гликозилирования в модифицированном положении. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат две или более или три или более аминокислотных замен в этих сайтах гликозилирования. В одном варианте реализации они включают аминокислотные замены, которые удаляют или разрушают все три из этих сайтов гликозилирования.

В конкретных вариантах реализации эта модификация содержит аминокислотную замену в одной или нескольких потенциально иммуногенных областях, расположенных в антителе PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации потенциальные иммуногенные области расположены на остатках 82a-82c варибельной области тяжелой цепи PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более аминокислотных замен в остатках 82a-82c (нумерация Кабата) Fab тяжелой цепи по сравнению с PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации одна или более аминокислотных замен происходят в положениях 82a-82c (нумерация Кабата) тяжелой цепи Fab по сравнению с PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации аминокислотные замены уменьшают иммуногенность антител или их антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат две или более или три или более аминокислотных замены в этой иммуногенной области. В одном варианте реализации они содержат аминокислотные замены трех остатков в этой иммуногенной области, например замену VAA, присутствующего в PGT-121 LO6, например, остатками SSV, TSV или TGV. В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более аминокислотных замен, которые удаляют сайт гликозилирования, и при которых иммуногенность меньше или равна иммуногенности PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации антитела содержат одну или более модификаций аминокислот, например замен, в определенной или предсказанной иммуногенной области, соответствующей любой из областей PGT-121 LO6, приведенных в любой из табл. 14-16.

В конкретных вариантах реализации антитела содержат модификацию в любой комбинации в остатках 2, 32, 60, 68, 82a-82c, 95 или 105 тяжелой цепи и/или остатках 67b, 67c или 103 легкой цепи, которая приводит к уменьшению ответа на донорские клетки в анализе с активацией цельной молекулы Т-клеток, описанном в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации антитела или их антиген связывающие фрагменты включают одну или более модификаций аминокислот, например замен, для улучшения трансляции. Например, этой заменой может быть замена аминокислоты, кодируемой редким

кодоном, или для которой имеется только ограниченное количество соответствующей тРНК, присутствующей в клетках, в которых экспрессируется белок. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более таких модификаций или аминокислотных замен, например, по сравнению с PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат аминокислотную замену одного или нескольких из M2, A28, R39, N68, S81, V82a, A82b, A82c или N105 (нумерация Кабата) в варибельной области тяжелой цепи антитела PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации R39 антитела PGT-121 LO6 заменен, например, на Q. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты включают одну или более аминокислотных замен для повышения стабильности Fab-домена, измеренной по температуре плавления. В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат одну или более следующих аминокислотных замен в тяжелой цепи: R39Q, S60N и VAA (82a-82c) SSV (нумерация Кабата). Как показано в прилагаемых примерах, антитела по настоящему изобретению демонстрируют повышенную термическую стабильность по сравнению с PGT-121 LO6, что измеряется увеличением Tm Fab-области, определяемой методом DSF (дифференциальная сканирующая флуориметрия). В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат аминокислотную замену в тяжелой цепи R39Q, S60N и VAA (82a-82c) TGV (нумерация Кабата). В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат аминокислотную замену в тяжелой цепи VAA (82a-82c) SSV (нумерация Кабата). В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат аминокислотную замену в тяжелой цепи VAA (82a-82c) TGV (нумерация Кабата).

В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты включают одну или более аминокислотных замен для повышения стабильности Fab домена при низком pH, с целью предотвращения агрегации во время процедуры "выдержки при низком pH", используемой для инактивации потенциальных вирусов, происходящих из культуры клеток млекопитающих во время очистки антител, таких как PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат аминокислотную замену одной или нескольких следующих мутаций тяжелой цепи: Q1E, M2V, M2L, A27G, S32A, R39Q, S60N, N68T, N68H, S81K, VAA (82a-82c) SSV, VAA (82a-82c) TSV, VAA (82a-82c) TGV, K89T, T95A, N105K, N105H, N105Q, N105T; мутации легкой цепи K95cN или S45V; или комбинация мутации тяжелой цепи R39Q с мутацией легкой цепи H38Q. В конкретных вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат присоединение либо SYVLTQP, либо SSVTSYV к N-концу легкой цепи, а также комбинацию этих присоединений с любой из вышеупомянутых замен. Как описано в прилагаемых примерах, антитела по настоящему изобретению демонстрируют улучшенную стабильность при низком pH по сравнению с PGT-121 LO6, что позволяет осуществить GMP-производство этих молекул. Подробности приведены в Серии технических докладов ВОЗ №. 924, 2004; Jacob and Frech. 2004. Scale up of antibody purification: from laboratory scale to production, p. 101-132. In G. Subramanian (ed.), *Antibodies*, vol. 1. Production and Purification. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, NY.

В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты включают одну или более аминокислотных замен для усиления эффективности и широты спектра действия нейтрализации ВИЧ. Как показано в прилагаемых примерах, некоторые антитела по настоящему изобретению демонстрируют статистически значимое улучшение как по широте спектра действия, так и по эффективности нейтрализации (в 2-3 раза) по сравнению с PGT-121 LO6 или другими антителами.

В некоторых вариантах реализации одна или более модификаций выбраны из следующих мутаций Fab тяжелой цепи (нумерация Кабата) или их комбинации (по сравнению с PGT121 L06): Q1E; M2V; M2L; A27G; S32A; R39Q; S60N; N68T; N68H; S81K; V82aT; V82aS; A82bG; A82bS; A82cV; K89T; T95A; W100jA; W100jL; N105K; N105Q; N105T; N105H; S60A; N68A; N105A; N105H; N105T; S60N, N68T и N105K; S32A, S60N, N68T и N105K; S60N, N68T и N105K; V82aS; A82bS; A82cV; V82aT, A82bG; а также A82cV. В некоторых вариантах реализации Fab тяжелой цепи содержит следующие мутации (нумерация Кабата): S60N, N68H, VAA82a-cTGV и N105T. В некоторых вариантах реализации Fab тяжелой цепи содержит следующие мутации (нумерация Кабата): S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105K. В некоторых вариантах реализации Fab тяжелой цепи содержит следующие мутации (нумерация Кабата): S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105H. В некоторых вариантах реализации Fab тяжелой цепи содержит следующие мутации (нумерация Кабата): M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, T95A и N105T. В некоторых вариантах реализации Fab тяжелой цепи содержит следующие мутации (нумерация Кабата): R39Q, S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105K. В конкретных вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более, две или более, три или более или четыре или более аминокислотных замен в Fab тяжелой цепи, причем аминокислотную замену выбирают из следующих комбинаций замен (нумерация EC): V82aS A82bS, A82cV и N105K; N68H, V82aS, A82bS и A82cV; S60N, N68H, V82aS A82bS, A82cV и N105K; S60N, N68H; S60N, N68H и N105K; R39Q; R39Q, N68H и N105K; R39Q и N68H; R39Q и N105K; R39Q и S60N; R39Q, S60N и N105K; R39Q, S60N и N68H; R39Q, S60N, N68H и N105K; V82aS, A82bS и A82cV; S60N, N68H, VAA82a-cTGV и N105T; S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105K; S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105H;

M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, T95A и N105T; и R39Q, S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105K. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или шесть или более аминокислотных замен в тяжелой цепи Fab, причем аминокислотная замена выбрана из следующих комбинаций замен (нумерация ЕС): V82aS A82bS, A82cV и N105K; N68H, V82aS, A82bS и A82cV; N68H, V82aS A82bS, A82cV и N105K; S60N, V82aS A82bS и A82cV; S60N, N105K; S60N и N68H; S60N, N68H и N105K; R39Q; R39Q, N68H и N105K; R39Q и N68H; R39Q и N105K; R39Q и S60N; R39Q, S60N и N105K; R39Q, S60N и N68H; R39Q, S60N, N68H и N105K; V82aS, A82bS и A82cV; S60N, N68H, VAA82a-cTGV и N105T; S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105K; S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105H; M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, T95A и N105T; а также R39Q, S60N, N68H, VAA82a-cSSV и N105K. В конкретных вариантах реализации любое из этих антител или их антигенсвязывающих фрагментов содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более из следующих Fc-мутаций (нумерация ЕС): G236A, S239D, A330L, I332E, M428L и N434S. В конкретных вариантах реализации они содержат четыре, пять, шесть или семь из этих аминокислотных замен в Fab тяжелой цепи. В конкретных вариантах реализации они дополнительно содержат все из следующих Fc-мутаций (нумерация ЕС): G236A, S239D, A330L, I332E, M428L и N434S. В конкретных вариантах, они дополнительно содержат аллотип G1m17. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат шесть мутаций вариабельной области тяжелой цепи. В других вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат две мутации вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах реализации антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат шесть мутаций вариабельной области тяжелой цепи и две мутации вариабельной области легкой цепи. Варианты осуществления настоящего изобретения включают любой комбинаторный вариант, полученный из любой из описанных в настоящем изобретении мутаций.

В конкретных вариантах реализации антитело или его антиген связывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более модификаций аминокислот в легкой цепи по сравнению с PGT121 LO6. В конкретных вариантах реализации одна или более модификаций выбраны из следующих мутаций легкой цепи: P67bR, F67cP и T103K (нумерация Кабата). В одном варианте реализации одна или более модификаций выбраны из следующих аминокислотных замен легкой цепи: P67bR, F67cP и T103K (нумерация Кабата). В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит следующие мутации легкой цепи: P67bR, F67cP и T103K. В некоторых вариантах реализации одна или более модификаций выбраны из следующих мутаций Fab легкой цепи (нумерация Кабата) или их комбинаций: SYVLTQP на N-конце; SSVTSYV на N-конце; S45T или K95cN. В некоторых вариантах реализации одна или более модификаций выбраны из следующих мутаций Fab легкой цепи (нумерация Кабата) или их комбинаций: SYVLTQP на N-конце; SSVTSYV на N-конце; S45T или K95cN.

В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или более модификаций, выбранных из следующей комбинации мутаций Fab тяжелой цепи и мутаций Fab легкой цепи (нумерация Кабата): HC: R39Q и LC: H38Q; HC: S60N, N68T и N105K и LC: SYVLTQP на N-конце; HC: S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR и F67cP; HC: S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR, F67cP и T103K; HC: M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR и F67cP; или HC: M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR, F67cP и T103K. В одном из вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или более модификаций, выбранных из следующей комбинации мутаций Fab тяжелой цепи и мутаций Fab легкой цепи (нумерация Кабата): HC: R39Q и LC: H38Q; HC: S60N, N68T и N105K и LC: SYVLTQP на N-конце; HC: S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR и F67cP; HC: S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR, F67cP и T103K; HC: M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR и F67cP; HC: M2L, S32A, S60N, N68H, VAA82a-cTGV, N105T и LC: P67bR, F67cP и T103K; HC: S60N, N68H, VAA82a-cSSV, N105K и LC: P67bR и F67cP. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет идентичность последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% с соответствующей областью антитела PGT121 LO6. В других вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все шесть CDR, присутствующих в антителе PGT121 LO6, по нумерации Кабата. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты содержат две или более, три или более, четыре или более, пять или более или шесть или более из любых Fab-мутаций, описанных в настоящем изобретении или приведенных в любой из мутантных последовательностей PGT121 LO6, приведенных в табл. 1. В некоторых вариантах реализации любое из этих антител и их антигенсвязывающих фрагментов содержит одну или более следующих мутаций константной области тяжелой цепи: S239D, I332E, G236A и A330L (нумерация ЕС). В некоторых вариантах реализации любое из этих антител и их антигенсвязывающих фрагментов содержит мутации M428L и N434S. В некоторых вариантах реализации любое из этих антител и их антигенсвязывающих фрагментов содержит мутации S239D, I332E, G236A, A330L, M428L и N434S. В конкретных вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению содержит любую из последователь-

ностей тяжелой цепи, их константных областей или их переменных областей или последовательностей легкой цепи, их константных областей или их переменных областей, приведенных в табл. 1, или вариант, имеющий по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с указанными последовательностями. В конкретных вариантах реализации антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат одну из последовательностей Fab тяжелой цепи или последовательностей переменных доменов, приведенных в табл. 1. В конкретных вариантах реализации, антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат любую из тяжелых цепей, приведенных в табл. 1. В некоторых вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению содержит как последовательность тяжелой цепи, так и последовательность легкой цепи, присутствующую в любом из антител, приведенных в табл. 1, то есть комбинацию присутствующих в любом из обозначений клона. В конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, приведенную в табл. 1, (или ее фрагмент), и легкую цепь, имеющую последовательность, приведенную в табл. 1, (или ее фрагмент) причем эта тяжелая цепь и легкая цепь не присутствуют в одном и том же антителе в табл. 1. Любая из тяжелых цепей, приведенных в табл. 1, (или ее фрагменты) может быть комбинирована с любой из легких цепей, приведенных в табл. 1 (или ее фрагментами).

В конкретных вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению содержит одну или более модификаций переменной области легкой цепи по сравнению с PGT-121 LO6. В некоторых вариантах реализации эта модификация выбрана из следующих аминокислотных замен: P67bR, F67cP или T103K. В конкретных вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению содержит одну из переменных областей легкой цепи, отмеченных подчеркиванием в табл. 1 или приведенных ниже:

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSP

FGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWSRVPTKWVFGGGTTLTVLG (SEQ ID NO: 55);

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSP

FGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWSRVPTKWVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 56);

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSR

PGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWSRVPTKWVFGGGTTLTVLG (SEQ ID NO: 57);

или

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSR

PGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWSRVPTKWVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 58).

В некоторых вариантах реализации изобретение включает антигенсвязывающие фрагменты антител. В определенных обстоятельствах существуют преимущества использования фрагментов антител вместо целых антител. Например, меньший размер фрагментов способствует быстрому клиренсу и может привести к улучшению доступа к определенным тканям, таким как солидные опухоли. Примеры фрагментов антител включают: Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv-фрагменты; диатела; линейные антитела; одноцепочечные антитела; нанотела и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

В других вариантах реализации выбранное антитело представляет собой одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv). См. WO 93/16185; Патент США 5 571 894; и 5 587 458. Fv и sFv являются единственными фрагментами с нативными сайтами связывания, которые лишены константных областей. По указанному они пригодны для уменьшения неспецифического связывания при применении *in vivo*. Могут быть сконструированы слитые белки, содержащие sFv, для получения слияния эффекторного белка на аминокислотном конце sFv. См. "Antibody Engineering", ed. Воггебаек, выше. Фрагмент антитела может также представлять собой линейное антитело, например, как описано в патенте США № 5641870. Такие линейные фрагменты антител могут быть моноспецифическими или биспецифическими.

В конкретных вариантах реализации антитело или его антиген связывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность участки тяжелой цепи (CDR) и CDR легкой цепи антитела PGT 121 LO6 (по любой нумерации), причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеет один или более, два или более, три или более или все четыре из следующих признаков:

(A) тяжелая цепь представляет собой аллотип, отличный от IgG1m3 (например, G1m17, G1m1, nG1m1, G1m2, nG1m2, G1m17,1, G1m17,1,2 или G1m3,1), причем в конкретных вариантах реализации аллотип представляет собой IgG1m17;

(B) легкая цепь представляет собой Лямбда2;

(C) константная область тяжелой цепи (Fc) содержит одну или более аминокислотных замен по сравнению с Fc антитела PGT-121 LO6 в одном или более из следующих положений: положение 236, положение 239, положение 330, положение 332, положение 428 и положение 434, причем в конкретных вариантах реализации одна или более аминокислотных замен выбраны из: Ala в положении 236, Asp в

положении 239, Leu в положении 330, Glu в положении 332, Leu в положении 428 и Ser в положении 434; а также

(D) варибельная область тяжелой цепи (Fab) содержит одну или более аминокислотных замен сайта гликозилирования, присутствующего в Fab антитела PGT-121 LO6 или иммуногенной области в Fab антитела PGT-121 LO6, причем в конкретных вариантах реализации, сайты гликозилирования, присутствующие в Fab PGT-121 LO6, расположены в положениях 58-60, 68-70 и 105-107, а иммуногенная область в Fab PGT-121 LO6 расположена в положениях 82a-82c, и причем в некоторых вариантах реализации одна или более аминокислотных замен выбраны из: Ser-Ser-Val в положениях 82a-82c, Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, Gln в положении 39, Asp в положении 60, His в положении 68, Lys в положении 105, Thr в положении 105 и His в положении 105.

В конкретных вариантах реализации антитело или его антиген связывающий фрагмент содержит любую из следующих комбинаций признаков, указанных выше: A и B; A и C; A и D; B и C; B и D; C и D; A, B и C; A, B и D; A, C и D; B, C и D; или A, B, C и D. В конкретных вариантах реализации любого из антител или антиген связывающих фрагментов, раскрытых в настоящем изобретении, тяжелая цепь представляет собой аллотип IgG1m17.

В конкретных вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, константная область тяжелой цепи (Fc) содержит Ala в положении 236, Asp в положении 339, Leu в положении 330, Glu в положении 332, Leu в положении 428 и Ser в положении 434. В конкретных вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, константная область тяжелой цепи (Fc) содержит Lys в положении 214, Glu в положении 356, Met в положении 358 и Ala в положении 431.

В конкретных вариантах реализации любого из антител или антиген связывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, константная область тяжелой цепи (Fc) содержит последовательность тяжелой цепи PGT121.33.

В одном из вариантов осуществления любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, константная область тяжелой цепи (Fc) содержит последовательность тяжелой цепи PGT121.42, PGT121.43, PGT121.60, PGT121.61, PGT121.54, PGT121.55, PGT121.64 и PGT121.65. В других вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, константная область тяжелой цепи (Fc) представлена в любой из SEQ ID NO: 252, 255, 266, 267, 268, 269, 272 и 273.

В конкретных вариантах реализации любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, легкая цепь представляет собой Лямбда2. В конкретных вариантах реализации любого из описанных в настоящем изобретении антител или антигенсвязывающих фрагментов легкая цепь содержит Ala в положении 6, Ser в положении 8, Ile в положении 30, Ser в положении 46, Val в положении 49, Ala в положении 5, Thr в положении 57, Arg в положении 83, Gln в положении 88 и Thr в положении 103. В конкретных вариантах реализации любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, легкая цепь содержит любую из последовательностей легкой цепи или их варибельные области, приведенные в табл. 1. В некоторых вариантах реализации любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, область легкой цепи содержит последовательность легкой цепи PGT121.42, PGT121.43, PGT121.60, PGT121.61, PGT121.54, PGT121.55, PGT121.64 и PGT121.65. В некоторых вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, легкая цепь приведена в любой из SEQ ID NO: 338, 341, 352, 353, 354, 355, 358 и 359.

В конкретных вариантах реализации любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, варибельная область тяжелой цепи (Fab) содержит аминокислотную замену на двух или более или всех трех сайтах гликозилирования, присутствующих в PGT-121 LO6. В конкретных вариантах реализации варибельная область тяжелой цепи (Fab) содержит одно или более из следующего: Ser-Ser-Val в положениях 82a-82c, Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, Gln в положении 39, Asp в положении 60, His в положении 68, Lys в положении 105, Thr в положении 105 и His в положении 105. В конкретных вариантах реализации любого из антител или антиген связывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, варибельная область тяжелой цепи (Fab) содержит Ser-Ser-Val в положениях 82a-82c или Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c. В конкретных вариантах реализации варибельная область тяжелой цепи (Fab) содержит Asp в положении 60, His в положении 68, Lys в положении 105, Thr в положении 105 и His в положении in 105. В конкретных вариантах, варибельная область тяжелой цепи (Fab) содержит: Ser-Ser-Val в положениях 82a-82c, Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, Gln в положении 39, Asp в положении 60, His в положении 68, Lys в положении 105, Thr в положении 105 и His в положении 105. В конкретных вариантах реализации любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем изобретении, варибельная область тяжелой цепи содержит любую из варибельных областей тяжелой цепи, приведенных в табл. 1. В конкретных вариантах реализации антитело или его антиген связывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (или ее фрагмент) и/или легкую цепь (или ее фрагмент), имеющие последовательность, приведенную в табл. 1. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит комбинацию любой тяже-

лой цепи и любой легкой цепи, приведенной в табл. 1. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (или ее фрагмент), представленную в SEQ ID NO: 404, 423, 425, 427, 429 и 449. В конкретных вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь (или ее фрагмент), приведенную в SEQ ID NO: 415, 424, 426, 428, 430 и 450. В некоторых вариантах реализации изобретение предусматривает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющие комплементарность участки 1-3 (CDR 1-3) тяжелой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 363, 405 и 406, и CDR 1-3 легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 416, 417 и 418. В некоторых вариантах реализации изобретение предусматривает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющие комплементарность участки 1-3 (CDR 1-3) тяжелой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 362, 364 и 367, и CDR 1-3 легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 395, 396 и 397. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение предусматривает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющие комплементарность участки 1-3 (CDR 1-3) тяжелой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 362, 366 и 367, и CDR 1-3 легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 395, 396 и 397. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение предусматривает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющие комплементарность участки 1-3 (CDR 1-3) тяжелой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 431, 432 и 433, и CDR 1-3 легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 442, 443 и 444.

Настоящее изобретение также включает молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации эти молекулы нуклеиновой кислоты кодируют легкую цепь антитела (или его фрагмент) или легкую цепь антитела (или его фрагмент) или и то, и другое. В некоторых вариантах реализации нуклеиновая кислота кодирует двухвалентное антитело или его фрагмент. В конкретных вариантах реализации нуклеиновая кислота представляет собой ДНК, кДНК или мРНК. В конкретных вариантах реализации молекула нуклеиновой кислоты является кодон-оптимизированной для усиления экспрессии в клетке-хозяине.

Изобретение дополнительно включает полипептидные варианты антитела и их антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в настоящем изобретении, включая, например, нативные антитела, scFv, тяжелые цепи, легкие цепи, V_H -области и V_L -области. В некоторых вариантах реализации изобретение включает полипептидный вариант, имеющий гомологию по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% с описанным в настоящем изобретении полипептидом, включая любой из приведенных в табл. 1.

Изобретение также включает молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептидные варианты антитела и их антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в настоящем изобретении, а также полинуклеотидные варианты молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, такие как, например, нативные антитела, scFv, тяжелые цепи, легкие цепи, V_H -области и V_L -области. В некоторых вариантах реализации изобретение включает полинуклеотидный вариант, имеющий гомологию по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% с полинуклеотидом, описанным в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации молекул нуклеиновой кислоты они (или их части или их подобласти) могут быть кодон-оптимизированными. Методы оптимизации кодонов известны в данной области техники и могут использоваться, например, для подбора совпадения частот кодонов в целевых организмах и организмах-хозяевах, чтобы обеспечить правильную укладку, для смещения содержания GC для повышения стабильности мРНК или уменьшения вторичных структур, минимизации кодонов тандемных повторов или последовательностей нуклеотидов, которые могут нарушать генную структуру или экспрессию, кастомизации областей транскрипционного и трансляционного контроля, инсерции или делеции последовательности транспорта белков, модификации сайтов связывания рибосомы и сайтов расщепления мРНК, коррекции скорости трансляции, для правильной укладки различных областей белка, или уменьшения или устранения проблемных вторичных структур внутри полинуклеотида. Инструменты, алгоритмы и компании, осуществляющие услуги оптимизации кодонов, известны в данной области техники; неограничивающие примеры включают услуги компаний GeneArt (Life Technologies), DNA2.0 (Менло-Парк, Калифорния) и/или патентованные методы. В одном варианте реализации последовательность нуклеиновой кислоты оптимизирована с помощью алгоритмов оптимизации. Примеры вариантов кодонов для каждой аминокислоты приведены в табл. 3.

Таблица 3. Варианты кодонов

Аминокислота	Однобуквенный код	Варианты кодонов
Изолейцин	I	ATT, ATC, ATA
Лейцин	L	CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG
Валин	V	GTT, GTC, GTA, GTG
Фенилаланин	F	TTT, TTC
Метионин	M	ATG
Цистеин	C	TGT, TGC
Аланин	A	GCT, GCC, GCA, GCG
Глицин	G	GGT, GGC, GGA, GGG
Пролин	P	CCT, CCC, CCA, CCG
Треонин	T	ACT, ACC, ACA, ACG
Серин	S	TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC
Тирозин	Y	TAT, TAC
Триптофан	W	TGG
Глутамин	Q	CAA, CAG
Аспарагин	N	AAT, AAC
Гистидин	H	CAT, CAC
Глютаминовая кислота	E	GAA, GAG
Аспарагиновая кислота	D	GAT, GAC
Лизин	K	AAA, AAG
Аргинин	R	CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
Селеноцистеин	Sec	UGA в мРНК в присутствии элемента инсерции селеноцистеина (SECIS)
Стоп-кодона	Stop	TAA, TAG, TGA

Настоящее изобретение также включает векторы, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Вектор может быть любого типа, например, рекомбинантным вектором, таким как вектор экспрессии. Векторы включают, среди прочего, плазмиды, космиды, бактериальные искусственные хромосомы (BAC) и искусственные дрожжевые хромосомы (YAC), а также векторы, полученные из бактериофагов или вирусов растений или животных (включая человека). Векторы могут содержать источник репликации, распознаваемый предлагаемой клеткой-хозяином, и, в случае векторов экспрессии, промотор и другие регуляторные области, распознаваемые клеткой-хозяином. В конкретных вариантах реализации вектор содержит полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, функционально связанный с промотором и необязательно - дополнительные регуляторные элементы. Некоторые векторы способны к автономной репликации в хозяине, в который они вводятся (например, векторы, имеющие бактериальное происхождение репликации, могут реплицироваться в бактериях). Другие векторы могут быть интегрированы в геном хозяина при введении в хозяина и, таким образом, реплицируются вместе с геномом хозяина. Векторы включают среди прочего подходящие для рекомбинантного продуцирования антител и их антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, а также подходящие для введения субъекту, нуждающемуся в этом, или в его клетки, для того чтобы получить антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению для этого субъекта.

Выбор вектора зависит от используемых рекомбинантных процедур и используемого хозяина. Введение векторов в клетки-хозяева может быть осуществлено, в частности, путем трансфекции с фосфатом кальция, вирусной инфекции, DEAE-декстран-опосредованной трансфекции, трансфекции с помощью липофектамина или электропорации. Векторы могут быть автономно реплицируемыми или могут реплицироваться вместе с хромосомой, в которую они были интегрированы. В некоторых вариантах реализации векторы содержат один или более маркеров отбора. Выбор маркеров может зависеть от выбранных клеток-хозяев. Они включают, среди прочего, канамицин, неомицин, пурамицин, гигромицин, зеоцин, ген тимидинкиназы из вируса простого герпеса (HSV-TK) и ген дигидрофолатредуктазы мыши (dhfr). Векторы, содержащие одну или более молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих антитела и антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем изобретении, функционально связанные с одной или несколькими молекулами нуклеиновой кислоты, кодирующими белки или пептиды, которые могут быть использованы для выделения антител и их фрагментов, также охватываются данным изобретением. Эти белки или пептиды включают, среди прочего, глутатион-S-трансферазу, мальтозосвязывающий белок, металлосвязывающий полигистидин, зеленый флуоресцентный белок, люциферазу и бета-галактозидазу.

В конкретных вариантах реализации, вектор представляет собой pcDNATM3.1+ (ThermoFisher, Массачусетс), который имеет следующую последовательность:

GACGGATCGGGAGATCTCCCGATCCCCTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTG
ATGCCGCATAGTTAAGCCAGTATCTGCTCCCTGCTTGTGTGTTGGAGGTCGCTGAGT
AGTGCGCGAGCAAAATTTAAGCTACAACAAGGCAAGGCTTGACCGACAATTGCATG
AAGAATCTGCTTAGGGTTAGGCGTTTTTGCCTGCTTCGCGATGTACGGGCCAGATAT
ACGCGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA
GTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCT
GGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT
GTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACT
GCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTC
AATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT
CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTT
GGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCC
ACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAAATCAACGGGACTTTCCAA
AATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGG
GAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCTGGCTAACTAGAGAACCCACTGCTTACTGGCTT
ATCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAGACCCAAGCTGGCTAGCGTTTTAACTTA
AGCTTGGTACCGAGCTCGGATCCACTAGTCCAGTGTGGTGGAAATTCTGCAGATATCC
AGCACAGTGGCGGCCGCTCGAGTCTAGAGGGCCCGTTTTAAACCCGCTGATCAGCCT
CGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCGTCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATC
GCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA

AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATG
GCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCACGCGCCCTG
TAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACAC
TTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTT
GCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGT
GCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGG
CCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATA
GTGGACTCTTGTTCAAAACCTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGA
TTTATAAGGGATTTTGGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACA
AAAATTTAACGCGAATTAATTCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCC
CCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAAC
CAGGTGTGGAAAGTCCCAGGCTCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATC
TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTC
CGCCAGTTCGCCCATTTCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTTTATTTATGCAGA
GGCCGAGGCCGCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTTGG
AGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTCCCGGGAGCTTGTATATCCATTTTCGGATCTGA
TCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAG
GTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCCGGCTATGACTGGGCACAACAGACA
ATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTT
TTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGACGAGGCAGCGCG
GCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTAC
TGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGT
CATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGC
TGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCG
AGCGAGCACGTA CTCCGATGGAAGCCGGTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAA
GAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCC
CGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGT
GGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCG
CTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATG
GGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCATTTCGACGCGCATCGC
CTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACC
GACCAAGCGACGCCAACCTGCCATCACGAGATTTTCGATTCCACCGCCGCTTCTAT
GAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCAGCGC

GGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATG
GTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTCTACTGC
ATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGTATAACCGTC
GACCTCTAGCTAGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTG
TTATCCGCTCACAATCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCT
GGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTT
TCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGG
AGAGGCGGTTTTCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCT
CGGTCGTTCCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTAT
CCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAA
GGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCC
TGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGAC
TATAAAGATAACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGA
CCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTC
TCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGG
CTGTGTGCACGAACCCCCGTTTACGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCG
TCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAA
CAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGC
CTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAG
TTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTA
GCGGTTTTTTTTGTTTGAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAA
GATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACCTCACGTTAA
GGGATTTTGGTCAAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTA
AAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTAC
CAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTATCCATAG
TTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCC
CCAGTGCTGCAATGATAACCGGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAA
TAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCC
TCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCCGCCAGTTAAT
AGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTG
GTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCA
TGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCCGATCGTTGTGCAAGTAAGT
TGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTGAT
GCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGA
ATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGC
GCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATATTGAAAACGTTCTTCGGGGCGAA
AACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAAACCCACTCGTGAC
CCAAGTATCTTACGATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAG
GAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACT
CATACTCTTCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGC
GGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTTCCGCGCACATTT
CCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTC (SEQ ID NO: 59).

В конкретных вариантах реализации кодирующую последовательность тяжелых и легких цепей клонируют в векторный каркас, разрезанный с помощью NheI и EcoRI. В определенном случае, когда

экспрессируемое антитело помечено гистидином, к 3'-концу последнего кодона константной области тяжелой цепи присоединяют следующую кодирующую последовательность: -CAC CAT CAC CAT CAC CAT CAC CAT (SEQ ID NO: 60)- Стоп-кодон.

Изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновую кислоту или вектор по настоящему изобретению. Можно использовать любую из множества клеток-хозяев. В одном варианте реализации клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, например *E.coli*. В другом варианте реализации клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку, например клетку млекопитающего, такую как клетка яичника китайского хомячка (CHO), клетки COS, клетки ВНК, клетки NSO или клетки меланомы Bowes. Примерами клеток-хозяев человека являются, среди прочего, клетки HeLa, 911, AT1080, A549, 293 и HEK293T.

Настоящее изобретение включает способы получения антител и их антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах реализации их получают рекомбинантным путем или химическим синтезом. Например, антитела и их фрагменты можно получать синтетическим путем или путем ферментативного или химического расщепления нативных иммуноглобулинов, или создавать генно-инженерными методами с помощью технологии рекомбинантных ДНК. Такие способы получения хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в издании *Antibodies: A Laboratory Manual*, edited by E. Harlow and D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Антитела и антигенсвязывающие фрагменты можно получить синтетическим путем или путем ферментативного или химического расщепления нативных иммуноглобулинов, или создавать генно-инженерными методами с помощью технологии рекомбинантных ДНК. Иллюстративные способы производства хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в издании *Antibodies: A Laboratory Manual*, edited by E. Harlow and D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. Разработаны различные методы получения фрагментов антител. Традиционно эти фрагменты получали путем протеолитического расщепления нативных антител (см., например, Morimoto et al., *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24: 107-117 (1992); и Brennan et al., *Science*, 229:81 (1985)). Однако теперь эти фрагменты могут производиться непосредственно рекомбинантными клетками-хозяевами. Fab-, Fv- и scFv-фрагменты антител могут все быть экспрессированы в *E.coli* и секретированы из них, что позволяет легко получать большие количества этих фрагментов. Fab'-SH фрагменты могут быть непосредственно извлечены из *E. coli* и подвергнуты химическому сшиванию с образованием F(ab')₂-фрагментов (Carter et al., *Bio/Technology* 10: 163-167 (1992)). Согласно другому подходу F(ab')₂-фрагменты могут быть выделены непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Fab- и F(ab')₂-фрагменты с увеличенным периодом полужизни *in vivo*, содержащие остатки эпитопа связывания рецептора реутилизации, описаны в патенте США № 5869046. Другие методы получения антител и фрагментов антител будут очевидны для квалифицированного практика.

В одном варианте реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают путем выделения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента из клетки-хозяина, содержащей вектор экспрессии, который кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации этот способ дополнительно включает культивирование клетки-хозяина в условиях, подходящих для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и/или дополнительно включает введение вектора экспрессии, кодирующего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, в клетку-хозяина.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие описанное в настоящем изобретении антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или полинуклеотид, кодирующий описанное в настоящем изобретении антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество антитела, его антигенсвязывающий фрагмент или соответствующий полинуклеотид. Различные фармацевтически приемлемые разбавители, носители и вспомогательные вещества и способы получения и применения фармацевтических композиций известны специалистам в данной области техники с учётом настоящего изобретения. Иллюстративные фармацевтические композиции и фармацевтически приемлемые разбавители, носители и вспомогательные вещества также описаны в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 20th Ed. (Lippincott, Williams & Wilkins 2003).

В конкретных вариантах реализации, каждый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество является "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и безвредности для субъекта. Часто фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, сбалансированный по pH. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ, включают: воду; буферы, например, забуференный фосфатом физиологический раствор; сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и

суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В композициях могут также присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие вещества, разрыхлители, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции являются стерильными. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 4,5 до 8,5, от 4,5 до 6,5, от 6,5 до 8,5 или рН примерно 5,0, примерно 5,5, примерно 6,0, примерно 6,5, примерно 7,0, примерно 7,5, примерно 8,0 или примерно 8,5. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет осмолярность в диапазоне 240-260 или 250-330 мОсмоль/л. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция является изотонической или почти изотонической. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения и имеет концентрацию антитела или его фрагмента 10-100 мг/мл, 10-50 мг/мл, от 20 до 40 мг/мл или примерно 30 мг/мл. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для подкожной инъекции и имеет концентрацию антитела или его фрагмента 50-500 мг/мл, 50-250 мг/мл или 100-150 мг/мл и вязкость менее 50 сП, менее 30 сП, менее 20 сП или примерно 10 сП. В конкретных вариантах реализации фармацевтические композиции представляют собой жидкости или твердые вещества. В конкретных вариантах реализации фармацевтические композиции составлены для парентерального, например, внутривенного, подкожного или перорального введения.

Состав и способы доставки фармацевтических композиций в большинстве случаев будут адаптированы в соответствии с заболеванием, подлежащим лечению, и его локализацией. Типичные композиции включают среди прочего подходящие для парентерального введения, например внутривенного, внутриартериального, внутримышечного или подкожного введения, включая соединения, инкапсулированные в мицеллы, липосомы или капсулы для высвобождения лекарственного средства (активные агенты, включенные в биосовместимое покрытие, предназначенное для медленного -выпуск); составы, предназначенные для проглатывания; составы для местного применения, такие как кремы, мази и гели; и другие составы, такие как ингалянты, аэрозоли и спреи.

Способы применения

Настоящее изобретение относится к способам лечения и предотвращения ВИЧ-инфекции или связанного с ней заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включая предоставление субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, или полинуклеотида, кодирующего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Полинуклеотид может присутствовать в векторе, например, в вирусном векторе. В конкретных вариантах, это связанное заболевание или расстройство вызвано заражением ВИЧ. В конкретных вариантах реализации это синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). В конкретных вариантах реализации этим субъектом является ВИЧ-инфицированное млекопитающее в состоянии вирусологической супрессии, в других вариантах реализации субъектом является не получавшее предварительного лечения ВИЧ-инфицированное млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект, получавший предварительного лечения, имеет вирусную нагрузку от 10^3 до 10^5 копий/мл, а в некоторых вариантах реализации субъект в состоянии вирусологической супрессии имеет вирусную нагрузку < 50 копий/мл. В конкретных вариантах реализации субъектом является млекопитающее, например человек. В некоторых вариантах реализации субъекту был поставлен диагноз ВИЧ, например ВИЧ-1 или ВИЧ-2, инфекции или связанного с этим заболевания или расстройства, например СПИД, или субъект сочтен подверженным риску развития ВИЧ, например ВИЧ-1 или ВИЧ-2, инфекции или связанного с этим заболевания или расстройства, например СПИД. Субъекты, подверженные риску заболеваний или расстройств, связанных с ВИЧ, включают пациентов, которые вступили в контакт с инфицированным человеком или которые подверглись воздействию ВИЧ каким-либо другим способом. Введение профилактического средства может происходить до проявления симптомов, характерных для заболевания или расстройства, связанного с ВИЧ, так чтобы предотвратить это заболевание или расстройство или, альтернативно, задержать его прогрессирование. Настоящее изобретение также относится к способам предотвращения или ингибирования увеличения титра вируса ВИЧ, репликации вируса, пролиферации вируса или количества вирусной ДНК ВИЧ, провирусной ДНК ВИЧ или вирусного белка ВИЧ у субъекта. В одном варианте реализации такой способ содержит предоставление субъекту, нуждающемуся в этом, количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в настоящем изобретении, или полинуклеотида, кодирующего это антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, эффективного для предотвращения увеличения титра ВИЧ, репликации вируса или количества белка ВИЧ одного или нескольких штаммов или изолятов ВИЧ у субъекта. В некоторых вариантах реализации спо-

соб дополнительно содержит измерение количества вирусной или провирусной ДНК или белка ВИЧ в одной или нескольких временных точках, например, до и после предоставления субъекту антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению. Способы и биомаркеры для определения количества вирусной или провирусной ДНК или белка ВИЧ у субъекта известны и доступны в данной области техники и описаны, например, в работах Siliciano, J.D. et al., Curr Opin HIV AIDS (2010) 5(6):491-7 и Rouzioux, C. et al., Curr Opin HIV AIDS (2013) 8(3):170-5, каждая из которых включена в данный документ в качестве ссылки во всей полноте.

В определенном аспекте осуществления антитела по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в способах ингибирования определенных вирусов, таких как изоляты ВИЧ, описанные в настоящем изобретении, профилактического ингибирования или предотвращения инфицирования определенными вирусами, такими как описанные в настоящем изобретении изоляты ВИЧ, обнаружения определенных вирусов, таких как описанные в настоящем изобретении изоляты ВИЧ, в образцах, ингибирования определенных вирусов, таких как описанные в настоящем изобретении изоляты ВИЧ, диагностику определенных вирусов, таких как описанные в настоящем изобретении изоляты ВИЧ.

Для лечения *in vivo* субъекта-млекопитающего, например человека, указанному субъекту может быть введена или предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению. При применении для терапии *in vivo* антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению обычно вводят или предоставляют пациенту в терапевтически эффективных количествах (то есть количествах, которые элиминируют или уменьшают вирусную нагрузку пациента и/или вирусный резервуар). Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты вводят или предоставляют субъекту-млекопитающему, например человеку, в соответствии с известными способами, такими как, среди прочего, внутривенное введение, например, в виде болюса или путем непрерывной инфузии в течение определенного времени, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутричерепным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным, интратекальным, пероральным, местным или ингаляционным путем. Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут быть введены парентерально, когда это возможно, в месте локализации целевых клеток или внутривенно. Внутривенное или подкожное введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента является предпочтительным в некоторых вариантах реализации. В конкретных вариантах реализации фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят пациенту или субъекту системно, парентерально или местно.

В конкретных вариантах реализации для парентерального введения антитела или их антигенсвязывающие фрагменты составлены в виде унифицированной дозированной формы для инъекций (раствор, суспензия, эмульсия) в сочетании с фармацевтически приемлемым парентеральным носителем. Примерами таких носителей являются вода, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5% человеческий сывороточный альбумин. Могут также использоваться неводные носители, такие как нелетучие масла и этилолеат. В качестве носителей также могут использоваться липосомы. Носитель может содержать незначительные количества добавок, таких как вещества, усиливающие изотоничность и химическую стабильность, например буферы и консерванты. В некоторых вариантах реализации антитела или их антигенсвязывающие фрагменты составлены в таких носителях при концентрациях от примерно 1 до примерно 200 мг/мл, от примерно 1 до примерно 100 мг/мл, от примерно 1 до примерно 50 мг/мл, от примерно 1 до примерно 25 мг/мл, от примерно 1 до примерно 10 мг/мл, например, примерно 1 мг/мл, примерно 2 мг/мл, примерно 3 мг/мл, примерно 4 мг/мл, примерно 5 мг/мл, примерно 6 мг/мл, примерно 7 мг/мл, примерно 8 мг/мл, примерно 9 мг/мл, примерно 10 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 150 мг/мл или примерно 200 мг/мл.

Доза и схема введения зависят от различных факторов, легко определяемых врачом, таких как характер инфекции, характеристики субъекта и анамнез субъекта. В конкретных вариантах реализации количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого или предоставленного субъекту, находится в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта. В зависимости от типа и тяжести инфекции в определенных вариантах реализации исходная кандидатная доза для введения пациенту может составлять от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг массы тела (например, примерно 0,1-15 мг/кг/доза) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например, посредством одной или нескольких отдельных процедур введения, либо же путем непрерывной инфузии. Успешность терапии легко контролируется обычными методами и анализами и основана на критериях, известных врачу или другим специалистам в данной области техники.

В конкретных вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению могут быть предоставлены субъекту в количестве, достаточном для достижения остаточной концентрации $C_{\text{trough}} \leq 0,1$ мкг/мл, $\leq 0,5$ мкг/мл, ≤ 1 мкг/мл, ≤ 10 мкг/мл, ≤ 20 мкг/мл, ≤ 30 мкг/мл, ≤ 40 мкг/мл, ≤ 50 мкг/мл, ≤ 75 мкг/мл, ≤ 100 мкг/мл, ≤ 200 мкг/мл, ≤ 300 мкг/мл или ≤ 500 мкг/мл. В некоторых вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению могут быть предоставлены субъекту в количестве, достаточном для достижения остаточной концентрации C_{trough} от 1 до 100 мкг/мл. В конкретных вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению могут быть предоставлены

субъекту в количестве, достаточном для достижения $C_{\max} \geq 1$ мкг/мл, ≥ 5 мкг/мл, ≥ 10 мкг/мл, ≥ 50 мкг/мл, ≥ 100 мкг/мл, ≥ 200 мкг/мл, ≥ 300 мкг/мл, ≥ 400 мкг/мл, ≥ 500 мкг/мл или ≥ 1000 мкг/мл. В некоторых вариантах реализации антитело или его фрагмент по настоящему изобретению могут быть предоставлены субъекту в количестве, достаточном для достижения C_{\max} от 100 до 1000 мкг/мл.

В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению предоставляют субъекту в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, используемыми для лечения ВИЧ-инфекции или связанного с ней заболевания или расстройства. В некоторых вариантах реализации предлагается способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у млекопитающего, например человека, имеющего инфекцию или подверженного риску инфицирования, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества антитела или его фрагмента, раскрытых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких (например, одного, двух, трех, одного или двух или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации предлагается способ лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего инфекцию или подверженного риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества описанного в настоящем изобретении антитела или его фрагмента или их фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких (например, одного, двух, трех, одного или двух или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации предлагается способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного в настоящем изобретении антитела или его фрагмента или их фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, которые пригодны для лечения ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации субъекту может быть предоставлено два или более антител или их фрагментов, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли. В конкретных вариантах реализации эти два или более антител или их фрагменты могут иметь различные виды специфичности, например, каждое может предпочтительно связывать, ингибировать или нейтрализовать разные штаммы ВИЧ или комбинацию штаммов по сравнению друг с другом. В некоторых вариантах реализации эти антитела могут содержать любое из следующего: PGT-121 LO6 или один из его вариантов, включая соматические варианты PGT122, PGT123, PGT124, 10-1074, PGT133 или PGT134 (или любой из вариантов, описанных в настоящем изобретении); PGT145 или один из его вариантов; PG16 или один из его вариантов, PG9 или один из его вариантов; PGT151 или один из его вариантов; или любую другую комбинацию bNAb, которые обеспечивают комплементарное связывание, нейтрализацию или активность по уничтожению инфицированных клеток. В конкретных вариантах, эти штаммы ВИЧ являются штаммами клады В.

Описанное в настоящем изобретении антитело или его фрагмент можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами при любом размере дозы антитела или его фрагмента (например, от 50 до 1000 мг соединения). Кроме того, описанное в настоящем изобретении антитело или его фрагмент можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами при любом размере дозы антитела или его фрагмента (например, от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта или от 50 до 4000 мг соединения). В одном варианте реализации предлагаются фармацевтические композиции, содержащие описанное в настоящем изобретении антитело или его фрагмент, или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В одном варианте реализации предлагаются наборы, содержащие описанное в настоящем изобретении антитело или его фрагмент, или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

В вышеприведенных вариантах реализации дополнительным терапевтическим агентом может быть средство против ВИЧ. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из следующего: ингибиторы ВИЧ-протеазы, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ вне каталитического центра (или аллостерические), ингибиторы проникновения ВИЧ (например, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41 (т.е. ингибиторы слияния) и ингибиторы присоединения CD4), ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы GbPD и NADH-оксидазы, вакцины против ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, агенты реверсирования латентности (например, ингибиторы гистоновой деацетилазы, ингибиторы протеасом, активаторы протеинкиназы С (PKC) и ингибиторы BRD4), соединения, которые нацелены на капсид ВИЧ ("ингибиторы капсида", например ингибиторы полимеризации капсида или разрушающие капсид соединения, ингиби-

торы нуклеокапсида р7 (NCp7) ВИЧ, ингибиторы белка капсида ВИЧ р24), фармакокинетические энхансеры, иммунологические методы лечения (например, модуляторы Pd-1, модуляторы Pd-L1, модуляторы Toll-подобных рецепторов, агонисты IL-15), антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (например, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), включая те, которые нацелены на gp120 или gp41 ВИЧ, комбинированные средства для лечения ВИЧ, ингибиторы белка матрикса р17 ВИЧ, антагонисты IL-13, модуляторы пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторы белка-дисульфидизомеразы, антагонисты рецептора комплемента C5a, ингибитор метилтрансферазы ДНК, модуляторы гена vif ВИЧ, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора инфекционности ВИЧ-1, ингибиторы белка TAT, ингибиторы Nef ВИЧ-1, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторы белка Rev, антагонисты интегрина, ингибиторы нуклеопротеинов, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторы ретроциклина, ингибиторы CDK-9, ингибиторы захватывающего молекулы межклеточной адгезии дендритных клеток 3 (ICAM-3) неинтегрин 1, ингибиторы белка GAG ВИЧ, ингибиторы белка POL ВИЧ, модуляторы фактора комплемента H, ингибиторы убиквитинлигазы, ингибиторы ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторы циклинзависимой киназы, стимуляторы протеин-конвертазы PC9, ингибиторы АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторы комплекса прайминга обратной транскриптазы, генная терапия ВИЧ, ингибиторы PI3K, соединения, такие как раскрытые в WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Пенсильванский университет), WO 2013/091096 A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences) и WO 2013/006792 (Pharma Resources), а также другие лекарственные средства для лечения ВИЧ и их комбинации. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический препарат выбирают из группы, состоящей из следующего: ингибиторы ВИЧ-протеазы, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ вне каталитического центра (или аллостерические), фармакокинетические энхансеры и их комбинации.

В конкретных вариантах реализации, дополнительным терапевтическим агентом является агент реверсирования латентности (LRA), например, агонист TLR7. В других вариантах реализации дополнительным терапевтическим агентом является агент реверсирования латентности (LRA), например агонист TLR8. Примеры агонистов TLR включают среди прочего Весатолимод (Vesatolimod). Дополнительные примеры включают среди прочего соединения, описанные в патенте США № 8367670, и соединения, описанные в публикации заявки на патент США № 2016-0289229. В одном варианте реализации антитело по настоящему изобретению можно комбинировать с агонистом TLR7, таким как Весатолимод. В другом варианте реализации антитело по настоящему изобретению можно комбинировать с агонистом TLR8. В одном варианте реализации дополнительный терапевтический агентом является модулятор TLR. Модуляторы TLR могут включать модуляторы TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, и TLR13. Примеры модуляторов TLR3 включают ринтаголимод, поли-ICLC, РИБОКСОН (RIBOXXON®), Апоксим (Ароххим), РИБОКСИМ (RIBOXXIM®), IPH-33, MCT-465, MCT-475 и ND-1.1. Примеры модуляторов TLR7 включают GS-9620, GSK-2245035, имиквимод, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Лимтоп (Limtop), TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795 и соединения, раскрытые в US 20100143301 (Gilead Sciences), US 20110098248 (Gilead Sciences), и US 20090047249 (Gilead Sciences). Примеры модуляторов TLR8 включают в себя мотолимоид (motolimod), резиквимод, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 и соединения, раскрытые в US 20140045849 (Janssen), US 20140073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 20140350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US 20080234251 (Array Biopharma), US 20080306050 (Array Biopharma), US 20100029585 (Ventirx Pharma), US 20110092485 (Ventirx Pharma), US 20110118235 (Ventirx Pharma), US 20120082658 (Ventirx Pharma), US 20120219615 (Ventirx Pharma), US 20140066432 (Ventirx Pharma), US 20140088085 (Ventirx Pharma), US 20140275167 (Novira Therapeutics) и US 20130251673 (Novira Therapeutics). Примеры модуляторов TLR9 включают в себя BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимоид, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимоид (MGN-1703), литенимоид и CYT-003-QbG10.

Без привязки к какой-либо конкретной теории, считается, что LRA могут увеличивать экспрессию Env на поверхности клеток, тем самым усиливая скрытое уничтожение клеток посредством эффекторной функции, усиленной антителами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты включают один или более видов антиретровирусной терапии (АРТ). В конкретных вариантах реализации АРТ представляет собой комбинированную АРТ (кАРТ), такую как высокоактивная АРТ (ВААРТ). В конкретных вариантах реализации АРТ содержит одно или

более из следующего: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NRTI), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NNRTI), ингибитор протеазы (PI), ингибитор проникновения или ингибитор интегразы ВИЧ. Примеры NRTI включают среди прочего: зидовудин (Ретровир, AZT); диданозин (Видекс, Видекс ЕС, ddI); ставудин (Зерит, d4T); ламивудин (Эпивир, 3ТС); тенофовир, нуклеотидный аналог (Виреад, TDF); Комбивир (комбинация зидовудина и ламивудина); тризивир (комбинация зидовудина, ламивудина и абакавира); эмтрицитабин (Эмтрива, FTC); Трувада (комбинация эмтрицитабина и тенофовира); и Эпзиком (комбинация абакавира и ламивудина). Примеры NNRTI включают среди прочего: невирапин (Вирамун, NVP); делавирдин (Рескриптор, DLV); эфавиренз (Сустива или Стокрин, EFV, также входит в состав Атрипла); этравирин (Интеленс, ETR); и рилпивирин (Эдюрант, RPV, также входит в состав препаратов Комплера или Эвиплера). Примеры PI включают среди прочего: саквинавир (Инвираза, SQV); индинавир (Криксиван, IDV); ритонавир (Норвир, RTV); нелфинавир (Вирасепт, NFV); ампренавир (Агенераза, APV); лопинавир/ритонавир (Калетра или Алувиа, LPV/RTV); атазанавир (Рейетаз, ATZ); фосампренавир (Лексива, Телзир, FPV); типранавир (Аптивус, TPV); и дарунавир (Пре-зиста, DRV). Примеры ингибиторов проникновения включают среди прочего: энфувиртид (Фузеон, ENF, T-20) и маравирок (Целзенгри или Селзенгри, MVC). Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают среди прочего: ралтегравир (Исентресс, RAL); элвитегравир (EVG, входит в состав комбинированного препарата Стриблд) и долутегравир (Тивикай, DTG).

В некоторых вариантах реализации антитело или его фрагмент, раскрытые в настоящем изобретении, составлены в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, полезных для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ вне каталитического центра (или аллостерические), фармакокинетические энхансеры и их комбинации. В некоторых вариантах реализации такие таблетки пригодны для ежедневного применения. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбирают из одного или нескольких следующих средств.

(1) Комбинированные препараты, выбранные из группы, состоящей из следующего: АТРИПЛА® (эфавиренз + тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин), КОМПЛЕРА® (ЭВИПЛЕРА®, рилпивирин + тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин), СТРИБИЛД® (элвитегравир + кобицистат + тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин), долутегравир + абакавир сульфат + ламивудин, ТРИУМЕК® (долутегравир + абакавир + ламивудин), ламивудин + невирапин + зидовудин, долутегравир + рилпивирин, долутегравир + рилпивирин гидрохлорид, атазанавир сульфат + кобицистат, атазанавир + кобицистат, дарунавиром + кобицистат, эфавиренз + ламивудин + тенофовир дизопроксилфумарат, тенофовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин + кобицистат + элвитегравир, тенофовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин, тенофовир алафенамид + эмтрицитабин, тенофовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин + рилпивирин, тенофовир алафенамид + эмтрицитабин + рилпивирин, Васс-4х + ромадипсин, дарунавир + тенофовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин + кобицистат, АРН-0812, ралтегравир + ламивудин, КАЛЕТРА® (АЛУВИА®, лопинавир + ритонавир), атазанавир сульфат + ритонавир, КОМБИВИР® (зидовудин + ламивудин, AZT + 3ТС), ЭПЗИКОМ® (Ливекса®, абакавира сульфат + ламивудин, ABC + 3ТС), ТРИЗИВИР (абакавира сульфат + зидовудин + ламивудин, ABC+AZT+3ТС), ТРУВАДА® (тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин, TDF + FTC), доравирин + ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, доравирин + ламивудин + тенофовир дизопроксил, тенофовир + ламивудин и ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат.

(2) Ингибиторы протеазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавирсульфата, лопинавира, ритонавира, нелфинавира, нелфинавира мезилата, саквинавира, саквинавира мезилата, типранавира, бреканавира, дарунавира, DG-17, ТМВ-657 (PPL-100) и ТМС-310911.

(3) Ненуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из делавирдина, делавирдина мезилата, невирапина, этравирина, дапиририна, доравирина, рилпивирина, эфавиренза, КМ-023, VM-1500, лентинана и АС-292.

(4) Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из Видекс® (VTDEX® и VIDEX® ЕС) (диданозин, ddI), зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, зальцитабина, ламивудина, сансавудина, абакавира, абакавирсульфата, элвцитабина, аловудина, фосфазида, фозидудин тидоксила, априцитабина, КР-1461, фосалвудина тидоксила, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира алафенамида фумарата, адефовира, адефовира дипивоксила и фестинавира.

(5) Ингибиторы интегразы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, хикориновой кислоты, производных хикориновой кислоты, 3,5-дикафеоилхиноновой кислоты, производных 3,5-дифаффеоилхиноновой кислоты, ауритрокарбоновой кислоты, производных ауритрокарбоновой кислоты, феногетилового эфира кофеиновой кислоты, производных феногетилового эфира кофеино-

вой кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, ралтегравира, элвотрегравира, долутегравира и каботегравира.

(6) Ингибиторы вне каталитического центра или аллостерические ингибиторы интегразы (NCINI) ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из CX-05168, CX-05045 и CX-14442.

(7) Ингибиторы gp41 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида и албу-виртида.

(8) Ингибиторы проникновения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из сеникривирока.

(9) Ингибиторы ВИЧ gp120, выбранные из группы, состоящей из Radha-108 (Receptol) и BMS-663068.

(10) Ингибиторы CCR5, выбранные из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравиорока, сеникривирока, PRO-140, Адаптавира (RAP-101), нифевиорока (TD-0232), TD-0680 и vMIP (Наимиру).

(11) Ингибиторы присоединения CD4, например фостемсавир (BMS-663068).

(12) Ингибиторы событий после связывания, необходимых для проникновения, выбранные из группы, состоящей из ибализумаба.

(12) Ингибиторы CXCR4, выбранные из группы, состоящей из плериксафора, ALT-1188, vMIP и Хаймигу (Наимиру).

(13) Фармакокинетические энхансеры, выбранные из группы, состоящей из кобицистата и ритонавира.

(14) Иммунопрепараты, выбранные из группы, состоящей из Дермавира, интерлейкина-7, Плаквенила (гидроксихлорохина), Пролейкина (альдеслейкина, IL-2), интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n3, пегилированного интерферона альфа, интерферона гамма, гидроксимочевины, микофенолата мофетила (MPA) и его сложноэфирного производного микофенолата мофетила (MMF), WF-10, рибавирина, IL-2, IL-12, полимера полиэтиленimina (PEI), Гепона, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, модуляторов толл-подобных рецепторов (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 и TLR13), ринтатолимода и IR-103.

(15) Вакцины против ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из пептидных вакцин, вакцин на основе рекомбинантных субъединиц, живых векторных вакцин, ДНК-вакцин, вакцин на основе вирусоподобных частиц (псевдовирсионная вакцина), получаемых из CD4 пептидных вакцин, комбинаций вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vp1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцины на основе мономерного gp120 подтипа С ВИЧ-1 (Novartis), Ремун (Remune), ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, ДНК мультикладного рекомбинантного аденовируса-5 (rAd5), Pennvax-G, VRC-HTV MAB060-00-AB, AVX-101, AVX-201, HIV-LAMP-Vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, адьювантных вакцин на основе поли-ICLC, ТатИммьюн (TatImmune), GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, вакцины rVSVIN HIV-1 gag, вакцины SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env и DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505).

(16) Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), включая BMS-936559, TMB-360 и нацеленные на gp120 или gp41 ВИЧ из группы, состоящей из бавитуксимаба, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07- 523 и VRC07.

(17) Агенты реверсирования латентности, выбранные из группы, состоящей из ингибиторов гистон-деацетилазы, таких как ромидепсин, вориностат, панобиностат; ингибиторов протеасомы, таких как Велкейд; активаторов протеинкиназы С (PKC), таких как индолактам, простратин, ингенол В и DAG-лактоны, иономицин, ингибиторов GSK-343, PMA, SAHA, BRD4, IL-15, JQ1, дисульфама и амфотерицина В.

(18) Ингибиторы нуклеокапсида p7 (NCp7) ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из азодикарбонамида.

(19) Ингибиторы созревания ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из BMS-955176 и GSK-2838232.

(20) Ингибиторы PI3K, выбранные из группы, состоящей из иделалисиба, AZD-8186, бупарлисиба, CLR-457, пиктилисиба, нератиниба, ригосертиба, ригосертиба натрия, EN-3342, TGR-1202, алпелисиба, дувелисиба, UCB-5857, таселисиба, XL-765, гедатолисиба, VS-5584, копанлисиба, оротата CAI, перифозина, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиба, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, пиларалисиба, BAY-1082439, мезилата пукитиниба, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолизиба, LY-3023414, SAR-260301 и CLR-1401.

(21) Соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Пенсильванский университет), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096 A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sci-

ences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences).

(22) другие лекарственные средства для лечения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из БанЛек (BanLec), МК-8507, AG-1105, TR-452, МК-8591, REP 9, СУТ-107, алиспоривира, NOV-205, IND-02, метенкефалина, PGN-007, ацмантана, Гамимуна, проластина, 1,5-дикофеоилхнинной кислоты, ВIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, МК -1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, терапии на основе гена MazF, БлокЭйд (BlockAide), АВА-464, SCY-635, налтрексона, терапии на основе гена AAV-eCD4-Ig, TEV-90110, TEV-90112, деферипрона и PA-1050040 (PA-040).

В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении антитело или его фрагмент или их фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Упомянутые один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут быть различными терапевтическими агентами, выбранными из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов. В конкретном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом частном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим ВИЧ-протеазу. В другом варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим ВИЧ-протеазу. В дополнительном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетическим энхансером. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и фармакокинетическим энхансером. В другом варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединении или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующего: Триумек® (долутеграви́р + абакави́р + ламивудин), долутеграви́р + абакави́ра сульфат + ламивудин, ралтеграви́р, ралтеграви́р + ламивудин, Трувада® (тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин, TDF+FTC), маравиро́к, энфуви́ртид, Эпзико́м® (Ливекса®, абакави́ра сульфат + ламивудин, ABC+3TC), Тризиви́р® (абакави́ра сульфат + зидовудин + ламивудин, ABC+AZT+3TC), адефови́р, адефови́р дипивоксил, Стрибилд® (элвитеграви́р + кобицистат + тенофови́р дезопроксил фумарат + эмтрицитабин), рилпиви́рин, гидрохлорид рилпиви́рина, Комплера® (Эвиплера®, рилпиви́рин + тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин), кобицистат, атазанави́ра сульфат + кобицистат, атазанави́р + кобицистат, дарунави́р + кобицистат, Атрипла® (фави́ренц + тенофови́р дезопроксил фумарат + эмтрицитабин), атазанави́р, атазанави́ра сульфат, долутеграви́р, элвитеграви́р, Алувиа® (Калетра®, лопинави́р + ритонави́р), ритонави́р, эмтрицитабин, атазанави́ра сульфат + ритонави́р, дарунави́р, ламивудин, проластин, фосампренави́р, фосампренави́р кальций, эфави́ренз, Комбиви́р® (зидовудин + ламивудин, AZT+3TC), этрави́рин, нелфинави́р, нелфинави́ра мезила́т, интерфе́рон, дида́нозин, ставуди́н, индинави́р, индинави́ра сульфат, тенофови́р + ламивудин, зидовудин, неви́рапин, саквинави́р, саквинави́ра мезила́т, алдеслейкин, зальцитабин, типранави́р, ампренави́р, делави́рдин, делави́рдина мезила́т, Радха-108 (рецептол), Hlviral, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, эфави́ренз + ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, фосфази́д, ламивудин + неви́рапин + зидовудин, абакави́р, абакави́ра сульфат, тенофови́р, тенофови́р дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, дарунави́р + кобицистат, атазанави́ра сульфат + кобицистат, атазанави́р + кобицистат, тенофовира алафенами́д и тенофови́р алафенами́да гемифумарат. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединении или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующего: АТРИПЛА® (эфави́ренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); КОМПЛЕРА® (ЭВИПЛЕРА®; рилпиви́рин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); СТРИБИЛД® (элви-

тегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); ТРУВАДА® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); ДЕСКОВИ® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ОДЕФСЕЙ® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); ДЖЕНВОЯ® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовир; адефовира дипивоксил; кобицистат; эмтрицитабин; тенофовир; тенофовира дизопроксил; тенофовира дизопроксила фумарат; тенофовира алафенамид; тенофовира алафенамид гемифумарат; ТРИУМЕК® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ралтегравир; ралтегравир и ламивудин; маравирик; энфувиртид; АЛУВИА® (КАЛЕТРА®; лопинавир и ритонавир); КОМБИВИР® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); ЭПЗИКОМ® (ЛИВЕКСА®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорид; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавир и кобицистат; дарунавир и кобицистат; атазанавир; атазанавира сульфат; долутегравир; элвитегравир; ритонавир; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир; ламивудин; проластин; фосампренавир; фосампренавир кальция эфавиренз; этравирин; нелфинавир; нелфинавира мезилат; интерферон; диданозин; ставудин; индинавир; индинавира сульфат; тенофовир и ламивудин; зидовудин; невирапин; саквинавир; саквинавира мезилат; алдеслейкин; залцитабин; типранавир; ампренавир; делавирдин; делавирдина мезилат; Радха-108 (рецептол); ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; эфавиренз, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; фосфазид; ламивудин, невирапин и зидовудин; абакавир; и абакавира сульфат. Специалисту в данной области техники будет понятно, что дополнительные терапевтические агенты, перечисленные выше, могут быть включены в более чем один из перечисленных выше классов. Конкретные классы не следует считать ограничивающими функциональность соединений, перечисленных в этих классах.

В одном частном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют со следующим: абакавира сульфат, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, тенофовира алафенамид или тенофовира алафенамида гемифумарат.

В конкретном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют со следующим: тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид или тенофовира алафенамида гемифумарат.

В конкретном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из следующего: абакавира сульфат, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид, и тенофовира алафенамида гемифумарат, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В конкретном варианте реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем вторым дополнительным терапевтическим агентом является эмтрицитабин.

В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем изобретении (например, соединение формулы (I)), может быть комбинировано с агентами, представленными в настоящем изобретении, в любой дозе соединения (например, от 50 до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация доз была указана конкретно и отдельно. Соединение, раскрытое в настоящем изобретении (например, соединение формулы (I)), может быть комбинировано с агентами, представленными в настоящем изобретении, в любой дозе соединения (например, от 1 до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация доз была указана конкретно и отдельно.

В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически прием-

лему соль комбинируют с 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Антитело или его фрагмент, описанные в настоящем изобретении, можно комбинировать с агентами, представленными в настоящем изобретении, в любой дозе антитела или его фрагмента (например, от 50 до 500 мг антитела или его фрагмента) так же, как если бы каждая комбинация доз была указана конкретно и отдельно. Соединение, раскрытое в настоящем изобретении (например, соединение формулы (I)), можно комбинировать с агентами, представленными в настоящем изобретении, в любой дозе соединения (например, от 1 до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация доз была указана конкретно и отдельно.

В некоторых вариантах реализации, когда раскрытое в настоящем изобретении антитело или его фрагмент комбинируют с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, компоненты этой композиции вводят в виде одновременной или последовательной схемы. При введении последовательно комбинацию можно вводить в два или более приема.

В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении антитело или его фрагмент комбинируют с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами в унифицированной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения. В некоторых вариантах реализации раскрытое в настоящем изобретении антитело или его фрагмент вводят с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Совместное введение антитела или его фрагмента, описанного в настоящем изобретении, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, как правило, обозначает одновременное или последовательное введение описанного в настоящем изобретении антитела или его фрагмента и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, так что терапевтически эффективные количества описанного в настоящем изобретении антитела или его фрагмента и один или более дополнительных терапевтических агентов вместе присутствуют в теле пациента.

Совместное введение включает введение унифицированных доз раскрытых в настоящем изобретении антител или их фрагментов до или после введения унифицированных доз одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, например введение раскрытых в настоящем изобретении антитела или его фрагмента в пределах нескольких секунд, минут, или часов от введения одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации унифицированную дозу раскрытых в настоящем изобретении антитела или его фрагмента вводят первой, с последующим введением в течение нескольких секунд или минут унифицированной дозы одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, в других вариантах реализации сначала вводят унифицированную дозу одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов с последующим введением унифицированной дозы раскрытых в настоящем изобретении антитела или его фрагмента в течение нескольких секунд или минут. В некоторых вариантах реализации вводят унифицированную дозу антитела или его фрагмента, раскрытых в настоящем изобретении, с последующим введением в течение нескольких часов (например, 1-12 ч) унифицированной дозы одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации сначала вводят унифицированную дозу одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, с последующим введением в течение нескольких часов (например, 1-12 ч) унифицированной дозы описанных в настоящем изобретении антитела или его фрагмента. Комбинированное введение может представлять собой совместное введение с применением отдельных фармацевтических композиций или одной фармацевтической композиции или последовательное введение в любом порядке, причем, необязательно, имеется период времени, в течение которого оба (или все) терапевтических агента одновременно оказывают свое биологическое действие. Такая комбинированная терапия может привести к синергическому терапевтическому эффекту. В некоторых вариантах реализации желателен комбинировать введение антитела по настоящему изобретению с другим антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, направленным против другого антигена, ассоциированного с данным инфекционным агентом. Помимо введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту в виде белка, изобретение также предусматривает способы предоставления антитела с помощью генной терапии. Такое введение нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело, охватывается выражением "введение эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента". См., например, публикацию патентной заявки РСТ WO 96/07321, относительно применения генной терапии для получения внутриклеточного антитела. В конкретных вариантах реализации такая нуклеиновая кислота содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид кодирует scFv. В конкретных вариантах реализации полинуклеотид содержит ДНК, кДНК или РНК. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид находится в векторе, например, в вирусном векторе.

Примеры

Настоящая заявка может быть понятнее со ссылкой на следующие неограничивающие примеры, ко-

торы представлены в качестве примерных вариантов осуществления заявки. Следующие примеры представлены для более полной иллюстрации вариантов осуществления изобретения и ни в коей мере не должны истолковываться как ограничивающие широкую область применения изобретения. Хотя некоторые варианты осуществления настоящей заявки показаны и описаны в настоящем изобретении, очевидно, что такие варианты осуществления предоставлены только в качестве примера. Теперь специалистам в данной области техники могут прийти в голову многочисленные вариации, изменения и замены, не выходящие за пределы изобретения. Например, некоторые анализы могут проводиться в других условиях и, как правило, могут давать результаты, несколько отличающиеся от указанных значений. Следует понимать, что при практической реализации описанных способов могут быть использованы различные альтернативы описанным в настоящем изобретении вариантам осуществления.

Пример 1. Способы синтеза антител.

Для всех антител, описанных в настоящем изобретении, кодирующая последовательность вариативной области вариативной тяжелой цепи (V_H) и вариативной легкой цепи (V_L), включая соответствующий сигнальный пептид и последовательность Козак, была оптимизирована по кодону для экспрессии Homo sapiens и синтезирована de novo компанией GeneArt™. Сигнальный пептид тяжелой цепи мыши (mewsrvfifl lsvtagvhsq vqlqqsgael vrgtsvkvk cksagyaftn yliewvkqrp gqglewigvi npgsggtyn ekfkgkatlt adkssstaym qlslltseds avyfcarsyu gydwfaywgq gtlvtvsa (SEQ ID NO: 61); номер доступа в базе GenBank AF045502.1) и пептид легкой цепи мыши

(MRCLAEFLGLLVLPWPGAIGDIVMTQAAPSPVPTPGESVSISCRSSTLLHSSGKHRLYW

FLQRPGQSPQLLIYYMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDFGVYYCMQSLEYP

(SEQ ID NO: 62);

номер доступа в базе GenBank ADK97503.1) были использованы в качестве соответствующих сигнальных пептидов для тяжелой цепи (HC) и легкой цепи (LC), соответственно. Фрагменты ДНК, кодирующие V_H и V_L , клонировали в вектор экспрессии млекопитающих pcDNA3.1 с его соответствующей константной областью путем клонирования в системе Infusion®.

Для транзientной экспрессии антител в клетках Expi293F™ соблюдали протокол производителя. В кратком изложении, $2,5 \times 10^9$ клеток в 1 л среды Expi293 трансфицировали посредством 0,6 миллиграмма плазмиды легкой цепи и 0,4 миллиграмма плазмиды тяжелой цепи с использованием 2,7 мл реагента для трансфекции Экспифектамин (ExpiFectamine). Культуру инкубировали при 37°C с 8% CO₂ в увлажненном инкубаторе в течение 5-6 дней после трансфекции. Супернатант без клеток собирали для очистки, когда жизнеспособность достигала приблизительно 60%. Очистку экспрессированных IgG осуществляли с помощью сродства белка А с последующим диализом. Подвергнутую предварительной обработке смолу PreSanitized GE MabSelectSuRe® уравнивали в PBS с pH 7,4, а используемый объем смолы соответствовал ожидаемой экспрессии емкости 20 мг/мл. Отфильтрованную через 0,25 мкм фильтром кондиционированную среду с собранным материалом пропускали через смолу со скоростью 0,7× об. кол./мин. По достижении требуемого объема загрузки выполняли стадию промывки PBS с pH в объеме 7,4 10× об. кол. Затем следовала стадия элюирования при pH 3,6, с немедленной нейтрализацией до pH 5,5. Этот пул диализовали в PBS, pH 7,4, или в раствор 20 mM ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,02% Tween 20 pH 5,5, затем отфильтровывали через фильтр 0,2 мкм и хранили при 4°C.

Для получения антител, описанных в настоящем документе, могут быть также использованы другие аналогичные способы, в том числе описанные в публикации заявки PCT № WO 2012/030904.

Пример 2. Характеризация нейтрализующих антител к ВИЧ-1 in vitro.

Антитела были охарактеризованы с помощью различных анализов для определения их температуры плавления, устойчивости к агрегации во время процедур с низким pH, связывания с мишенью и эффективности и широты спектра действия нейтрализации ВИЧ, их прямого связывания с FcRn и FcγR, активации эффекторных клеток и активности уничтожения клеток, а также потенциальной иммуногенности.

Температура плавления.

Термическую стабильность PGT-121 LO6 и антител по настоящему изобретению определяли с помощью либо дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF), либо дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (Niesen FH et al., 2007, Nature Protocol 2: 2212-2221, Garber E и Demarest SJ. 2007. Biochem and Biophys Res Commun 355: 751-757). В обоих анализах отслеживали изменения в конформационном переходе с разворачиванием Fab-домена для определения эффектов различных точечных мутаций, введенных в PGT121 WT.

Метод DSF измеряет температуру теплового конформационного перехода с разворачиванием белка (T_m) по изменению интенсивности флуоресценции чувствительного к воздействию окружающей среды красителя SYPRO Orange. DSF выполняли в 96-луночном реакционном планшете MicroAmp Fast с помощью установки ПЦР в реальном времени ViiA7 (Life Technologies, Гранд-Айлэнд, Нью-Йорк) в буферной смеси, содержащей PBS, pH 7,4, или ацетат натрия 20 mM, 9% сахарозы, pH 5,5. Антитело с концентрацией 1 мг/мл объединяли с разбавленным 1:1000 флуоресцентным зондом SYPRO Orange (все концентрации указаны окончательные после смешивания) в объеме 25 мкл на лунку. Термическую денатурацию проводили в течение 5-10 мин после добавления красителя, увеличивая температуру от 20 до

95°C со скоростью 1°C/мин. Данные интенсивности флуоресценции собирали в интервале 0,07°C (возбуждение на 490 нм и эмиссия с помощью фильтра ROx на 600-630 нм) и анализировали с помощью программного обеспечения Protein Thermal Shift (Invitrogen) с помощью метода первой производной для расчета Tm. В этом методе Tm представляет собой температуру, соответствующую максимальному значению первой производной кривой плавления DSF. Для антител с несколькими фазовыми переходами плавления Tm1 и Tm2 соответствуют температуре плавления для первого и второго дискретного перехода плавления, соответственно. Результаты анализа DSF показаны на фиг. 2 и 3.

Эксперименты по DSC проводили с помощью системы капиллярной дифференциальной сканирующей калориметрии MicroCal VP-Capillary DSC (GE Healthcare, Пискатауэй, Нью-Джерси). Образцы переносили с заменой буфера в раствор 20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы с pH 5,5, и разбавляли до конечной концентрации 1 мг/мл. Эту буферную смесь использовали в качестве эталонного раствора для каждого измерения. Термическую денатурацию образцов достигали путем повышения температуры раствора белка от 25 до 95°C при скорости сканирования 1°C в минуту. Данные анализировали после вычитания эталонного буфера и линейного вычитания фона. Три температуры перехода плавления для каждого образца были получены после подгонки каждой термограммы к необратимой модели двух состояний (non-2-state model) с тремя переходами с помощью программного обеспечения Origin 7 (OriginLab v7.0552). На фиг. 4 показаны Tm для Fab-доменов по данным измерений DSC для отдельных вариантов PGT121.

В табл. 4 приведены иллюстративные мутации, повышающие термическую стабильность антител PGT121 по настоящему изобретению.

Таблица 4. Мутации, повышающие термическую стабильность PGT121

Мутация (нумерация Кабата)	Среднее увеличение Tm (°C)
V82aS, A82bS, A82cV	1,1
R39Q	1,0
S60N	2,2

Пост-трансляционные модификации PGT121 и варианты

PGT121 LO6 имеет три консенсусных сайта гликозилирования в варибельной области тяжелой цепи. В то время как наличие гликозилирования на третьем сайте (N105-связанный, нумерация Кабата) было ранее подтверждено (Mouquet et al., 2012. PNAS 109: E3268-E3277), статус гликозилирования других сайтов был неизвестен. Гликозилирование, в том числе на доменах Fc или Fab, может быть гетерогенным и оказывать влияние на ФК, безопасность и иммуногенность лекарства (Jones et al., 2007. Glycobiology 17: 529-540, Alessandri et al., 2012. mAbs 4: 509-520, Goetze et al. 2011. Glycobiology 21: 949-959, Chung et al., 2008. NEJM 358: 1109-1117). Содержание гликана Fab в PGT121 и выбранных вариантах анализировали с помощью масс-спектрометрического пептидного картирования, аналогичного описанному (Zhang Z., 2009. Anal. Chem., 81: 8354-8364, Shah et al., 2014. J. Am. Soc Mass Spectrom. 25: 999-1011). Результаты этого анализа показали обнаружимое и гетерогенное гликозилирование как на N68 (гликозилирован на 5,5%), так и на N105 (гликозилирован на 92,4%), как указано в табл. 5 и 6. Анализ гликозилирования N68 с помощью пептидного картирования для PGT121 WT показал, что N68 гликозилирован приблизительно на 3,7%, при этом присутствовало несколько гликоформ (обозначения соответствуют соглашениям IMGT, -N = потеря GlcNAc; bN = GlcNAc в точках ветвления), как показано в табл. 6. Анализ гликозилирования N105 с помощью пептидного картирования для PGT121 WT показал, что N105 был на 100% гликозилирован, при этом присутствовало несколько гликоформ (обозначения соответствуют соглашениям IMGT, -N = потеря GlcNAc; bN = GlcNAc в точках ветвления). Man5, содержащий гликаны, которые ухудшают фармакокинетические свойства, заштрихован (Goetze et al. 2011. Glycobiology 21: 949-959).

Таблица 5. Гликозилирование сайта N68 антитела PGT121 LO6

Molecule	PGT121 WT
G1F bN	0.30%
G1F + NANA	0.40%
G1F bN + NANA	1.00%
G2F2 + NANA	0.60%
G2F + NANA	0.80%
G1F2 + NANA	0.30%
G2F + 2 NANA	0.40%
Total Glycosylation	3.70%

Molecule – Молекула

Total Glycosylation - Общее гликозилирование

Таблица 6. Гликозилирование сайта N105 антитела PGT121 LO6

Molecule	PGT121 WT
Man5	25.80%
G1F - N	2.10%
G0F	3.90%
G1F	15.40%
G0F bN	12.40%
G2F	9.10%
G1F bN	3.40%
G1F + NANA	27.90%
Total Glycosylated	100.00%

Molecule – Молекула

Total Glycosylation - Общее гликозилирование

Связывание с антигеном gp120 и Fc-рецепторами

Связывающие характеристики антител *in vitro* как в отношении антигена (gp120 ВИЧ), так и в отношении Fc-связывающих рецепторов (FcγR, FcRn) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для ИФА-анализа с помощью gp120/gp140, 25 мкл рекомбинантного белка gp120 наносили на 384-луночные планшеты NUNC Maxisorp при концентрации 1 мкг/мл в PBS с pH 7,4, выдерживали в течение ночи при 4°C при плавном качании, планшет блокировали 5% раствором BSA в PBS с pH 7,4 в течение 1 ч, планшет промывали 4 раза PBS с pH 7,4+0,05% Tween 20 (PBST), 25 мкл серии трехкратных разведений антител в PBS с pH 7,4 + 1% BSA с максимальной концентрацией антител 300 нМ инкубировали в лунках в течение 1 ч при встряхивании на 600 об/мин при комнатной температуре, планшет промывали 4 раза раствором PBST, 25 мкл HRP-конъюгированных поликлональных козьих антител к человеческому IgG (H + L) Thermo, разбавленных 1:10000 в PBS, инкубировали в лунках в течение 1 ч при встряхивании на 600 об/мин при комнатной температуре, планшет промывали 4 раза PBST, добавляли в лунки 25 мкл субстрата TMB, планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 120 с, добавляли в лунки 25 мкл 1 М HCl, считывали поглощение на 450 нМ на планшетном ридере Spectramax, и к полученным точкам подгоняли кривую с помощью нелинейной регрессии для определения значения EC50 по данным ИФА.

Для оценки связывания в форматах gp120 и/или gp140 использовали несколько последовательностей Env, включая BaL, TRO, SHIV, SF162 P3, pRHPA4259, qh0692, 6535, pCAAN5342, pWITO4160 и AC10.0. Ниже показаны наблюдаемые значения EC50 из этих анализов для PGT121 LO6 WT, а также для некоторых выбранных вариантов PGT121, описанных в настоящем изобретении, которые показывают их относительное сродство связывания (см. табл. 7 и 8). На фиг. 5 и 6 показано, что некоторые из вариантов PGT121, модифицированных в одном сайте, изготовленные по другим причинам (например, для улучшения стабильности при низком pH, улучшения иммуногенности, удаления сайтов гликозилирования и т.д.), привели к уменьшению целевого связывающего сродства, в то время как другие улучшили его. На фиг. 7 показан gp120 некоторых выбранных вариантов PGT121. Эти результаты показывают, что только определенные мутации не оказывают отрицательного влияния на связывающее сродство gp120.

Таблица 7. Значения EC₅₀ по данным ИФА для PGT121 WT и некоторых выбранных вариантов против штаммов gp120 BaL и gp120 TRO

Название варианта	EC50 TRO (нмоль)	EC50 BaL (нмоль)
PGT121.30	1,142	5,694
PGT121.26	1,342	5,981
PGT121.32	1,713	6,066

PGT121.28	1,306	6,706
PGT121.31	1,090	7,057
PGT121.29	1,388	6,914
PGT121.19	1,497	7,111
PGT121.25	1,366	7,434
PGT121.11	1,137	7,805
PGT121.20	1,498	7,560
PGT121.27	1,090	7,970
PGT121.12	1,106	8,221
PGT121.17	1,178	8,243
PGT121.21	1,877	7,881
PGT121 WT	1,327	8,512
PGT121.2	1,260	9,143
PGT121.8	1,654	8,780
PGT121.7	1,396	9,093
PGT121.23	2,089	8,583
PGT121.4	1,859	9,090
PGT121.1	1,282	9,799
PGT121.18	1,489	9,832
PGT121.15	1,127	10,240
PGT121.10	1,297	10,150
PGT121.16	1,263	10,780
PGT121.9	1,399	13,080
PGT121.3	5,582	11,860
PGT121.22	4,120	13,700
PGT121.5	1,927	16,370
PGT121.14	2,429	21,710
PGT121.13	5,802	30,660

Таблица 8. Значения ЕС50 по данным ИФА для PGT121 WT и некоторых выбранных вариантов против штаммов gp140 BaL и gp140 SHIV SF162P3

Название варианта	ЕС50 (нмоль) gp140 BaL	ЕС50 (нмоль) gp140 SHIV SF162P3
PGT121.46	0,52	0,43
PGT121.39	0,50	0,40
PGT121.52	0,50	0,39
PGT121.36	0,48	0,41
PGT121.48	0,55	0,50
PGT121.44	0,60	0,42
PGT121.33	0,46	0,34
PGT121.45	0,52	0,42
PGT121.57	0,54	0,46
PGT121.40	0,50	0,41
PGT121.35	0,58	0,49
PGT121.49	0,55	0,41

PGT121 WT	0,60	0,45
PGT121.51	0,53	0,41
PGT121.56	0,59	0,48
PGT121.37	0,50	0,42
PGT121.38	0,55	0,37
PGT121.50	0,57	0,47
PGT121.42	0,52	0,45
PGT121.47	0,64	0,49
PGT121.54	0,63	0,55
PGT121.43	0,60	0,50
PGT121.34	0,54	0,42
PGT121.41	0,56	0,51
PGT121.55	0,58	0,49
PGT121.53	0,64	0,53
PGT121.13	1,32	0,94

Для ИФА-анализа FC γ R, используемым антигеном был внеклеточный домен человека FC γ R, содержащий С-концевой AvidinTM, с одиночным биотином, конъюгированным с бактериальным белком BirA. Для проведения этого анализа 25 мкл 0,5 мкг/мл FC γ R, разведенного в PBS с pH 7,4 + 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA), инкубировали в лунках 384-луночного ИФА-планшета с покрытием Neutra-vidinTM (PierceTM) в течение 1 ч при комнатной температуре при встряхивании при 600 об/мин, пластину промывали 5 раз PBST, 25 мкл серии 3,5-кратного разведения антител в PBS pH 7,4 + 1% BSA с максимальной концентрацией антител 5000 нМ инкубировали в лунках в течение 1 ч при встряхивании при 600 об/мин при комнатной температуре планшет промывали 5 раз раствором PBS с pH 7,4 + 0,05% Tween 20 (PBST), 25 мкл 25 мкл HRP-конъюгированных поликлональных козых F(ab')₂ к человеческим F(ab')₂ (Jackson ImmunoResearch), разбавленных 1:5000 в PBS pH 7,4 + 1% BSA, инкубировали в лунках в течение 30 мин при встряхивании при 600 об/мин при комнатной температуре, планшеты промывали 5 раз PBST, в лунки добавляли 25 мкл субстрата TMB, планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 120 с, в лунки добавляли 25 мкл 1 М HCl, считывали поглощение на 450 нМ на планшетном ридере SpectraMax, и полученные точки использовали для подгонки кривой с помощью нелинейной регрессии получая значения EC₅₀ по данным ИФА с помощью методов, известных в данной области техники. Значения EC₅₀, определенные в этих анализах для PGT121 WT и вариантов, показаны на фиг. 8А. Аналогичные эксперименты проводили для определения EC₅₀ антитела PGT121 WT и вариантов, включающих различные точечные мутации, с использованием других рекомбинантных человеческих FC γ R, и результаты показаны на фиг. 8В-8Н.

Связывание с рекомбинантным Env ВИЧ в трансфицированных клеточных линиях человека

Связывание антител с рекомбинантным Env ВИЧ, экспрессируемым на поверхности трансфицированных клеточных линий HEK293, оценивали с помощью проточной цитометрии. Для исследований связывания использовали три последовательности Env, включая BaL, US92HT593 и U92US657. Для анализа связывания рекомбинантные конструкции Env ВИЧ трансфицировали в клетки HEK293Т. Клетки собирали через 48 ч после трансфекции и инкубировали с антителами в серийном разведении при 4 градусах в течение 1 ч. Затем клетки промывали и инкубировали с вторичным конъюгированным козьим антителом против человеческого IgG Alexa488. Затем связывание детектировали и определяли количественно с помощью проточной цитометрии. Измеренные значения MFI использовали для подгонки кривой нелинейной регрессии доза-эффект для определения значений EC₅₀. Наблюдаемые значения EC₅₀ из этих анализов для PGT121 LO6 WT и репрезентативных вариантов PGT121, описанных в настоящем изобретении, показаны на фиг. 9, тогда как на фиг. 10 показаны значения относительного сродства связывания.

Вызванная низким pH агрегация

Для проверки потенциальной агрегации белка при низком pH, например вызванной промышленными процедурами инактивации вирусов во время производства антител, антитела выдерживали в течение 1 ч при pH 3,5 с использованием двух разных процедур. В первой процедуре белок сначала диализовали в 25 мМ NaOAc, с 10 мМ NaCl, pH 5 или без него, концентрировали до 16 мг/мл, а затем образцы титровали до pH 3,5 с помощью 0,5 М уксусной кислоты с 10 мМ NaCl или без него с целевой конечной концентрацией белка 10 мг/мл. Затем образец инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, нейтрализовали до pH 5 с помощью 2 М Трис, выдерживали еще 2 ч при комнатной температуре и затем анализировали с помощью эксклюзионной хроматографии (SEC). Результаты первой процедуры, проведенной на некоторых выбранных мутантах PGT121 в присутствии или в отсутствие или NaCl, показаны на фиг. 11. Во второй процедуре дублированные образцы раствора антитела при концентрации 9 мг/мл в

20 мМ ацетате натрия, рН 5,5, 9% сахарозы, титровали до концентрации 0 или 40 мМ NaCl добавлением 10% об./об. 20 мМ NaOAc, 9% сахарозы, 0,44 М NaCl. Затем добавляли 0,5 М уксусную кислоту в присутствии или в отсутствие 40 мМ NaCl до достижения целевого рН 3,5, образцы инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, нейтрализовали с помощью 20% об./об. 2 М Трис-основания, выдерживали еще 2 ч при комнатной температуре, а затем анализировали с помощью SEC. Процентное содержание пика мономера на хроматограмме SEC анализировали до и после процедуры выдержки при низком рН, и изменение содержания мономера анализировали для определения вариантов антител с повышенным содержанием агрегата/пониженным содержанием мономера. Результаты второй процедуры показаны на фиг. 12.

Антителозависимая активация эффекторных клеток

Способность антител активировать клетки Jurkat, экспрессирующие человеческий FC γ RIIIA, сцепленный с репортером люциферазы NFAT, определяли с помощью Env-экспрессирующих клеток HEK293. Для анализов по гену-репортеру использовали три последовательности Env, включая 92HT593, 92US657 и VaL. Трансфицированные клетки собирали через 48 ч после трансфекции и инкубировали с антителами и описанными эффекторными клетками при 37°C в течение 6 ч. Активацию эффекторных клеток измеряли в виде сигнала люциферазы. Собранные данные были использованы для подгонки кривых нелинейной регрессии доза-эффект, а активность определяли количественно по площади под кривой (AUC). Результаты показаны на фиг. 13-16. Активность некоторых антител по настоящему изобретению была в 10 раз выше, чем активность антитела PGT-121 при количественном определении по площади под кривой (AUC).

НК-опосредованная антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC)

Антителозависимое уничтожение естественными клетками-киллерами (NK) оценивали с помощью системы клеточного анализа с инфицированными первичными CD4⁺ Т-клетками и очищенными аутологичными эффекторными NK-клетками, полученными от здоровых доноров. NK-клетки экспрессируют активирующий FC γ RIIIА и опосредуют антителозависимое уничтожение инфицированных клеток посредством опосредованной гранзимом и перфорином цитотоксичности (ADCC). Чтобы имитировать латентные резервуары с CD4⁺ Т-клетками, для которых предсказана очень низкая экспрессия поверхностного антигена, клетки-мишени производили инфицируя покоящихся первичных CD4⁺ Т-клеток с помощью сплинфекции. Кроме того, для воспроизведения физиологических состояний ADCC оценивали в присутствии неспецифического человеческого сывороточного IgG с концентрацией 10 мг/мл, который конкурировал бы с эффекторным Ab за связывание FC γ R. Антителозависимое уничтожение NK-клетками измеряли по уменьшению % р24-экспрессирующих CD4^{low} Т-клеток с помощью проточной цитометрии.

PGT-121 опосредовало уничтожение инфицированных CD4⁺ Т-клеток в отсутствие конкурирующего неспецифического сывороточного IgG, но его общая убивающая активность была существенно снижена в присутствии конкурирующего неспецифического сывороточного IgG. Напротив, антитела по настоящему изобретению опосредуют уничтожение US657-инфицированных клеток-мишеней в присутствии конкурирующих неспецифических IgG. ADCC-активность некоторых антител была более чем в 10 раз выше, чем у PGT-121, по данным измерения области под кривой (AUC) для дозозависимости ADCC. Аналогичные величины улучшения наблюдались при применении VaL-инфицированных клеток-мишеней. В присутствии конкурирующего неспецифического человеческого сывороточного IgG антитела по настоящему изобретению были более активными, чем PGT121, благодаря их усиленному связыванию с FC γ RIII на эффекторных клетках. Эти результаты показаны на фиг. 17 и в табл. 9-11. В табл. 9-11 анализы проводили в присутствии неспецифического человеческого сывороточного IgG с концентрацией 10 мг/мл. 1 мкг/мл эффекторного mAb=6,7 нМ. Дополнительные результаты показаны на фиг. 26, 27 и 28 и в табл. 20-21.

Таблица 9. Опосредованная первичными NK-клетками ADCC-активность антител PTG121.42 и PGT121 против CD4⁺ Т-клеток, инфицированных штаммом US657 ВИЧ-1

Вирус	Донор	PGT121.42			PGT121		
		EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)	AUC	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)	AUC
US657	A4595	0,57	68	211	42,6	9	13
	A4588	4,3	68	154	96,3	20	17
	A4589	1,5	78	201	3,0	5	13
	A4838	0,94	45	114			
	A4839	0,54	47	140			
	A4813	1,4	72	222			
	Геометрическое среднее	1,2	62	169	23	10	14

	Диапазон	0,5-4	45-72	114-222	3 - 96	5 - 20	13 - 17
--	----------	-------	-------	---------	--------	--------	---------

Таблица 10. Опосредованная первичными НК-клетками ADCC-активность антител PGT121.42 и PGT121 против CD4⁺ Т-клеток, инфицированных штаммом BaL ВИЧ-1

Вирус	Донор	PGT121.42			PGT121		
		EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)	AUC	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)	AUC
BaL	A4590	1,2	71	273	1,2	16	53
	A4591	0,02	58	281	239	27	57
	A4838	0,5	59	174			
	A4839	3,9	60	140			
	A4813	4,4	75	216			
	Геометрическое среднее	0,7	64	210	16,9	21	55
	Диапазон	0,02-4,4	58-75	140-281			

Таблица 11. Опосредованная первичными НК-клетками ADCC-активность антител PGT121.42 и PGT121 против CD4⁺ Т-клеток, инфицированных штаммом HT593 ВИЧ-1

Вирус	Донор	PGT121.42			PGT121		
		EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)	AUC	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)	AUC
HT593	1	0,024	75	391	0,24	40	217
	X	0,014	77	362	0,0001	48	289
	A4588	0,176	70	253	1,36	18	48
	A4589	0,18	70	264	0,93	18	46
	A4838	0,62	44	125			
	A4839	5,2	58,5	114			
	A4813	4,9	71	191			
	Геометрическое среднее	0,3	65,5	221,0	0,1	28,1	108,5
	Диапазон	0,01-5,2	44-77	114-391	0,00012-1,4	18-48	45-290

Опосредованное моноцитами и РМВС антителозависимое уничтожение клеток

Способность антител опосредовать антителозависимое уничтожение клеток исследовали *in vitro* с использованием инфицированных ВИЧ-1 первичных покоящихся CD4⁺ Т-клеток в качестве клеточных мишеней и первичных аутологичных РМВС или выделенных моноцитов в качестве эффекторных клеток. РМВС, в частности CD14⁺ моноциты и CD56⁺ НК-клетки, экспрессируют активирующие FCγRs I, II и III, и могут опосредовать антителозависимое уничтожение инфицированных клеток посредством фагоцитоза (антителозависимый клеточный фагоцитоз, ADCP) и опосредованной гранзимом и перфорином цитотоксичности (ADCC). Целевые CD4⁺ Т-клетки, эффекторные клетки первичные CD14⁺ моноциты и РМВС, используемые в анализах, были получены от здоровых доноров.

Антитела по настоящему изобретению демонстрировали значительно улучшенное опосредованное моноцитами уничтожение ВИЧ-1-инфицированных CD4 Т-клеток по сравнению с PGT-121 у двух доноров, инфицированных *in vitro* двумя независимыми вирусными изолятами, и было значительно более эффективным, чем PGT-121. Они также демонстрировали значительно улучшенную активность и максимальное уничтожение ВИЧ-1-инфицированных клеток по сравнению с PGT-121 в анализе эффекторных функций РМВС у четырех доноров, исследованных с помощью вирусного изолята US657. Для двух доноров они продемонстрировали уничтожение, даже когда PGT-121 показало свою неэффективность. У двух других доноров они показали более высокое значение E_{max}, чем PGT-121. Улучшение наблюдаемой активности варьировало от примерно 2 до 25 раз для доноров, у которых PGT-121 было эффективным, и до > 2000 раз для доноров, у которых PGT-121 было неэффективным. Данные показаны на фиг. 18 и в табл. 12, 24 и 25.

Таблица 12. Параметры для опосредованного РВМС и моноцитами PGT121.42-зависимого уничтожение клеток

Эффекторные клетки	Донор	Вирус	EC ₅₀ (нМ)		E _{max} (%)	
			PGT121	PGT121.42	PGT121	PGT121.42
Моноциты	A4169	US657	15,2	1,2	56,5	72,0
	A4169	HT593	10,2	1,5	49,5	64,2
	A4168	US657	11,8	1,2	52,2	70,9
	A4168	HT593	8,8	0,6	51,2	65,4
РВМС	A4614	US657	>134	0,3	8,3	82,5
	A4615	US657	>134	0,1	5,9	82,8
	A4616	US657	1,9	0,8	48,1	76,1
	A4617	US657	5,4	0,2	58,3	75,4

Активность по нейтрализации вирусов

PGT121 является сильнодействующим нейтрализующим антителом с широким охватом изолятов ВИЧ подтипа В (IC₅₀ 0,03 мкг/мл, широта охвата 80%). Исследования по связыванию на основе Env, описанные в настоящем изобретении, продемонстрировали сравнимую активность PGT-121 и антител по настоящему изобретению. Активность (измеренная как IC₅₀ или IC₉₅) и широту (% нейтрализованных изолятов от протестированной панели) нейтрализации PGT121 и его вариантов исследовали с использованием двух разных опубликованных форматов анализа: i) анализ на основе клеточной линии с репортерным геном CEM-NKr-CCR5-Luc, (Li et al., 2005. J Vir 79 (16): 10108-10125), который пригоден для скрининга антител против псевдотипированных, а также репликационно-компетентных изолятов ВИЧ; и ii) анализ нейтрализации Monogram HIV PhenoSense (Monogram Biosciences), который использует вирус с репортерным геном люциферазы, псевдотипированный с рассматриваемыми Env вариантами ВИЧ (Richman et al., 2003. PNAS 100 (7): 4144-4149). В анализе нейтрализации на основе клеточной линии с репортерным геном CEM-NKr-CCR5-Luc, анализе многоциклового вирусной репликации (Spencehauer et al., 2001. Virology, doi: 10.1006/viro.2000.0780), антитела подвергали скринингу с помощью панели из пяти репликационно-компетентных клинических изолятов, включая лабораторно-адаптированный штамм ВИЧ-1 BaL и изоляты подтипа В 93HT593, 92US657, 92US712 и 92US727, амплифицированные из образцов плазмы пациента (предоставленных программой NIH AIDS Reagent Program).

Было обнаружено, что нейтрализующая эффективность антител по настоящему изобретению сравнима с эффективностью PGT-121 для пяти протестированных вирусов, свидетельствуя, что модификация, присутствующая в этих антителах по сравнению с PGT-121, оказывает минимальное влияние на детерминанты распознавания и связывания антигена (табл. 13 ниже с данными для клеток CEM-NKr-CCR5-Luc). Другие варианты (например, PGT121.60, PGT121.61) показали повышение нейтрализующей активности в 2-3 раза против этой ограниченной вирусной панели по сравнению с PGT121.

Таблица 13. Нейтрализующая активность PGT121 и некоторых выбранных вариантов против штаммов BaL, HT593, US657, US712 и US727 ВИЧ-1, наблюдаемая с помощью анализа на основе CEM.NKr.CCR5.Luc. Данные представляют собой среднее значение от 2 до 3 повторов

mAb	Нейтрализующая активность, IC ₅₀ (мкг/мл)					IC ₅₀ PGT121/IC ₅₀ варианта				
	BaL	HT593	US657	US712	US727	BaL	HT593	US657	US712	US727
PGT121	0,020	0,216	0,111	0,017	0,013	1	1	1	1	1
PGT121.42	0,015	0,155	0,096	0,020	0,015	1,3	1,4	1,2	0,9	0,9
PGT121.43	0,013	0,127	0,092	0,016	0,012	1,5	1,7	1,2	1,1	1,1
PGT121.56	0,02	0,164	0,142	0,019	0,011	1,0	1,3	0,8	0,9	1,2
PGT121.60	0,007	0,141	0,062	0,008	0,007	2,9	1,5	1,8	2,1	1,9
PGT121.61	0,008	0,343	0,072	0,008	0,005	2,5	0,6	1,5	2,1	2,6

В анализе нейтрализации Monogram кодирующую Env (gp160) область амплифицируют из плазменной вирусной РНК, выделенной из ВИЧ-положительных не получавших ранее АРВТ пациентов, и клонируют в вектор экспрессии, так что распределение квазивидов вируса, присутствующее в образцах плазмы пациента, сохраняется. Затем векторы экспрессии используют для получения популяций псевдо-вируса ВИЧ-1, экспрессирующих белки Env, полученные из пациента. Для анализа нейтрализации Monogram были созданы две панели клинических изолятов клады В: панель 1 (панель клинических изолятов Monogram) включала 63 изолята из коллекции библиотеки Monogram и 33 или более CCR5-тропических вируса, 15 или более CXCR4-тропических (X4) и 15 или более вирусов двойного смешанного (DM) тро-

пизма; и панель 2 (группа клинических изолятов Gilead) включала 142 вируса подтипа В, выделенных из исходных образцов плазмы, полученных до АРВТ, у пациентов, не получавших ранее АРВТ, участвовавших в клинических испытаниях, и включала 113 CCR5-тропических (R5) вирусов, 28 вирусов двойного или смешанного тропизма (DM) и один CXCR4-тропический вирус (X4). Учитывая, что Env ВИЧ-1 демонстрирует значительное разнообразие среди изолятов пациентов, между кладами, а также внутри клады, нейтрализующую активность PGT121 и вариантов также профилировали против вирусов, представляющих клады кроме клады В, с использованием панели вирусов из коллекции библиотеки Monogram. Для профилирования больших коллекций изолятов пациентов использовали анализ нейтрализации Monogram HIV PhenoSense, тем самым обеспечивая более строгое профилирование как широты охвата, так и активности PGT121 и полученных вариантов. Результаты показаны на фиг. 19-21, 29-30 и в табл. 22-25. Эти результаты показали, что варианты PGT121, такие как PGT121.60, демонстрируют повышенную нейтрализующую активность против выбранных вирусов. Эти эксперименты продемонстрировали неожиданное улучшение нейтрализации X4-тропического вируса ВИЧ с помощью Fc-усиленного PGT121. ВИЧ может использовать два ко-рецептора в дополнение к CD4 для проникновения в Т-клетки - либо CXCR4, либо CCR5. Связывание корецептора опосредуется Env, мишенью нейтрализующих антител широкого спектра действия, описанных в настоящем изобретении. По указанному различные штаммы ВИЧ с различными последовательностями предпочтительно используют CXCR4 (известный как X4-тропический), CCR5 (известный как R5- тропический) или оба рецептора (X4/R5 или двойного тропизма). Пулы вирусов, обладающие как R5-, так и X4-тропизмом (двойной или смешанный тропизм или DM), могут содержать смеси штаммов с R5-, X4- и/или двойным тропизмом. PGT121 обычно демонстрирует слабую чувствительность (низкую активность и широту) против изолятов X4, предпочтительно нейтрализуя вирусы с R5-тропизмом. Добавление Fc-мутаций DEAL + LS в PGT121 (PGT121.56) особенно улучшало его нейтрализующую активность против вирусов с тропизмом DM и X4 (медианное повышение IC_{50} в 2 раза и повышение до 20-кратного по меньшей мере для одного изолята. Хотя некоторые Fab варианты PGT121 (например, PGT121.13 и PGT121.22) демонстрировали пониженную нейтрализующую активность против R5-, DM- и X4-вирусов, некоторые из сконструированных Fab вариантов PGT121, несущих Fc мутации DEAL + LS, включая PGT121.56 с WT Fab, были более эффективны при нейтрализации DM- и X4-вирусов по сравнению с R5-вирусами ($P < 0,0001$) (фиг. 29A-29B). Это весьма неожиданно, так как считается, что нейтрализация ВИЧ опосредована исключительно Fab-доменом, а не Fc-доменом. Среди R5-изолятов наблюдалось приблизительно 2-3-кратное повышение нейтрализации у 46% тестируемых изолятов. Мутация DEAL + LS присутствует в некоторых антителах и их фрагментах по настоящему изобретению. Дополнительные модификации, введенные в PGT121.56 еще более улучшают нейтрализующую активность некоторых выбранных вариантов (PGT121.42, PGT121.60 и т.д.), но не обязательно всех вариантов.

Широту охвата штаммов рассчитывали как процент нейтрализованных вирусов при $IC_{95} \leq 15$ мкг/мл. Активность измеряли вычислением медианных значений IC_{95} для вирусов с $IC_{95} \leq 15$ мкг/мл (фиг. 20 и табл. 24). При тестировании на обеих панелях изолятов ВИЧ-1, содержащих в общей сложности 89 изолятов клады В, антитела по настоящему изобретению не показывали потери нейтрализующей активности по сравнению с PGT121 (данные не показаны). Активность некоторых антител была почти идентична PGT121, при немного улучшенной широте нейтрализации. Профилирование нейтрализации также служило суррогатной оценкой способности антител по сравнению с PGT-121 распознавать и связывать различные антигены Env из широкого спектра клинических изолятов ВИЧ-1. Данные профилирования различных антител показали, что антитела с пониженной нейтрализующей активностью также проявляют пониженную ADCC-активность (данные не показаны), что указывает на положительную корреляцию между нейтрализующей активностью и ADCC-активностью антител и обосновывает возможность применения широты нейтрализации в качестве суррогатного параметра для оценки широты ADCC.

Иммуногенность

Для оценки иммуногенности и облегчения конструирования антитела с удаленными иммуногенными мотивами PGT121 было использовано три метода. Инструменты компьютерного моделирования использовались для выявления сайтов потенциального риска иммуногенности в антителе PGT121, а также для облегчения конструирования в целях повышения технологичности (например, удаления сайтов гликозилирования, улучшения стабильности при выдержке при низком pH), одновременно избегая введения новых Т-клеточных эпитопов. Исходя из этого анализа, в антителах по настоящему изобретению была выполнена модификация каркасных областей для снижения иммуногенности, имеющая низкий риск влияния на функциональную активность. Кроме того, для дальнейшего выявления потенциально иммуногенных мотивов в переменном домене одного антитела по настоящему изобретению использовали анализ активации Т-клеток человека *ex vivo*, EpiScreen™ (Antitope, Ltd., Кембридж, Великобритания). Ответы $CD4^+$ Т-клеток, индуцированные у 50 здоровых доноров, представляющих различные гаплотипы HLA, в ответ на перекрывающиеся 15-аминокислотные пептиды, полученные из антитела, и KLN (гемоцианин фиссуреллы в качестве положительного контроля) оценивали с помощью анализа включения меченого тимидина для измерения пролиферации Т-клеток. Этот анализ позволил локализовать специфиче-

ские Т-клеточные эпитопы в первичной последовательности антитела для облегчения конструирования антител. Он также позволил выполнить ранжирование относительной иммуногенности Т-клеточных эпитопов с протестированными антителами. Прогнозируемые или фактические иммуногенные эпитопы, выявленные в этих анализах, показаны в табл. 14-16 (предсказанные компьютерным моделированием Т-клеточные эпитопы показаны серой заливкой, а варианты аминокислот, разработанные для снижения содержания эпитопов Т-клеток, показаны белой заливкой). Данные с использованием донорских клеток показывают, что некоторые мутации снижают иммуногенность в этих анализах, тогда как другие не снижают ее.

Таблица 14. Предсказанные компьютерным моделированием Т-клеточные эпитопы в НС PGT-121 LO6 и аминокислотные варианты, разработанные для снижения содержания Т-клеточных эпитопов в НС PGT-121 LO6

SEQ ID NO	№ эпитопа	Последовательность эпитопа	Число HLA аллелей, с предсказанным связыванием (из всего 34 протестированных)	Число HLA аллелей, с предсказанным связыванием с высоким сходством (из всего 34 протестированных)	Совпадение в базе данных BLAST TCED?	Уровень риска по данным Antitope iGore
63	121-HC-1	MQLQESGPG	25	14	Нет	умеренный
64	121-HC-1.1	VQLQESGPG	25	14	Нет	низкий
65	121-HC-1.2	VHLQESGPG	21	8	Нет	умеренный
66	121-HC-1.3	LHLQESGPG	21	8	Нет	умеренный
67	121-HC-2	VSGASISDS	21	3	Нет	умеренный
68	121-HC-2.1	VSGGSISDS	11	8	Нет	низкий
69	121-HC-2.2	VSGASISDA	7	0	Нет	низкий
70	121-HC-2.3	VSGGSISDA	7	1	Нет	низкий
71	121-HC-2.4	VSGTLVRON	5	1	Нет	низкий
72	121-HC-2.5	VSGASINDA	14	0	Нет	низкий
73	121-HC-2.6	VSGGSISNY	6	1	Нет	низкий
74	121-HC-2.7	VSNGSVSGR	10	5	Нет	низкий
75	121-HC-3	IRRSFGKGLL	23	13	Нет	умеренный
76	121-HC-3.1	IROSPGKGL	17	4	Нет	низкий
77	121-HC-3.2	IRQPLGKQP	2	1	Нет	низкий
78	121-HC-3.3	IRQSPGKRP	9	2	Нет	низкий
79	121-HC-3.4	IRQSPGRGL	17	8	Нет	низкий
80	121-HC-4	IGYVHKSGD	17	6	Нет	умеренный
81	121-HC-4.1	IGYVHDSGD	2	2	Нет	низкий
82	121-HC-4.2	VGYVHHSGD	5	4	Нет	низкий
83	121-HC-4.3	IGYISDRET	4	1	Нет	низкий
84	121-HC-4.4	IGYFSDTDR	7	0	Нет	низкий
85	121-HC-5	LKSRVNLSL	23	14	Нет	умеренный
86	121-HC-5.1	LKSRVTLSL	29	22	Нет	высокий
87	121-HC-5.2	LKSRVHLSL	21	16	Нет	умеренный
88	121-HC-5.3	LKSRVLSL	23	19	Нет	высокий
89	121-HC-5.4	LKSRVALSL	23	20	Нет	высокий
90	121-HC-5.5	LKRRVTFSL	30	21	Нет	высокий
91	121-HC-5.6	LNSRAVISR	20	14	Нет	умеренный
92	121-HC-5.7	LRSLTSLV	33	31	Нет	высокий
93	121-HC-6	VSLSLVAAT	22	4	Нет	умеренный
94	121-HC-6.1	VSLKLVAAT	17	13	Нет	умеренный
95	121-HC-6.2	VSLSLTSVT	14	5	Нет	низкий
96	121-HC-6.3	VSLSLSSVT	21	9	Нет	умеренный
97	121-HC-6.7	VSLSLKSVT	20	12	Нет	умеренный
98	121-HC-6.4	VSLSLNSVT	26	12	Нет	умеренный
99	121-HC-6.8	VSLKLTSTVT	15	6	Нет	низкий
100	121-HC-6.9	VSLRLTGVT	9	5	Нет	низкий
101	121-HC-6.10	VSLKLVOLT	8	4	Нет	низкий
102	121-HC-6.11	LSLQLRSVT	8	1	Нет	низкий
103	121-HC-6.12	LSLRLKSVT	9	6	Нет	низкий
104	121-HC-6.13	LSLKLKSVT	12	8	Нет	низкий
105	121-HC-7	LVAATAADS	32	31	Нет	высокий
106	121-HC-7.1	LTSVTAADS	23	13	Нет	умеренный
107	121-HC-7.2	LTGVTAADS	23	13	Нет	умеренный
108	121-HC-7.3	LRSVTAADS	34	31	Нет	высокий
109	121-HC-7.4	LKSVTAADS	31	24	Нет	высокий
110	121-HC-7.5	LNSVTAADS	31	21	Нет	высокий
111	121-HC-7.6	LSSVTAADS	19	9	Нет	умеренный
112	121-HC-7.7	LVDLTAADS	31	24	Нет	высокий
113	121-HC-7.8	LRSVTTADT	34	30	Нет	высокий
114	121-HC-7.9	LKSVTAADS	31	24	Нет	высокий

115	121-HC-8	YYCARTLHG	20	15	Нет	умеренный
116	121-HC-8.1	YYCATTKHG	16	12	Нет	низкий
117	121-HC-8.2	YFCARALHG	19	11	Нет	умеренный
118	121-HC-8.3	YFCATARRG	11	7	Нет	низкий
119	121-HC-8.4	YYCARAQQG	12	3	Нет	низкий
120	121-HC-9	LHGRRYGI	23	15	Нет	умеренный
121	121-HC-9.1	KHGRRYGV	0	0	Нет	низкий
122	121-HC-9.2	LHGKRYGI	21	15	Нет	умеренный
123	121-HC-9.3	RRGQRYGV	0	0	Нет	низкий
124	121-HC-9.4	QQGKRYGI	0	0	Нет	низкий
125	121-HC-10	IYGIVAFNE	21	12	Нет	умеренный
126	121-HC-10.1	IYGVVAFKE	16	11	Нет	низкий
127	121-HC-10.2	IYGIVALGE	23	17	Нет	высокий
128	121-HC-10.3	IYGVVSFGE	17	10	Нет	умеренный
129	121-HC-10.4	IYGVVSFGE	22	14	Нет	умеренный
130	121-HC-11	YFYMDVWGN	19	15	Нет	умеренный
131	121-HC-11.1	YFYMDVWVK	18	17	Да	высокий
132	121-HC-11.2	YFYMDVWDQ	19	17	Да	высокий
133	121-HC-11.3	YFYMDVWGA	20	19	Нет	высокий
134	121-HC-11.4	YFYMDVWGH	20	17	Нет	высокий
135	121-HC-11.5	YFYMDVWGR	20	17	Да	высокий
136	121-HC-11.6	YFYMDVWGT	20	18	Нет	высокий
137	121-HC-11.7	YYYMDVWVK	18	17	Да	высокий
138	121-HC-11.8	YYYMDAVWK	17	13	Да	умеренный

Таблица 15. Предсказанные компьютерным моделированием Т-клеточные эпитопы в LC PGT-121 LO6 и аминокислотные варианты, разработанные для снижения содержания Т-клеточных эпитопов в LC PGT-121 LO6

SEQ ID NO	№ эпитопа	Последовательность эпитопа	Число HLA аллелей, с предсказанным связыванием (из всего 34 протестированных)	Число HLA аллелей, с предсказанным связыванием с высоким средством (из всего 34 протестированных)	Совпадение в базе данных BLAST TCED?	Уровень риска по данным Apitope iTore
139	121-LC-1	VAPGETARI	19	11	Нет	умеренный
140	121-LC-1.1	VAPGQTARI	19	11	Нет	низкий
141	121-LC-1.2	VSPGETAKI	15	6	Нет	низкий
142	121-LC-1.3	VSPLSVALG	25	17	Нет	высокий
143	121-LC-1.4	LAPGATAKI	13	11	Нет	умеренный
144	121-LC-2	LIYNNQDR	27	20	Нет	высокий
145	121-LC-2.1	LIYNNNDR	28	22	Нет	высокий
146	121-LC-2.2	LLIYNNQDR	26	19	Нет	высокий
147	121-LC-3	FGTTATLTI	17	12	Нет	умеренный
148	121-LC-3.1	PGTTATLTI	0	0	Нет	низкий
149	121-LC-3.2	IGVTATLTI	31	20	Нет	высокий
150	121-LC-4	FGGGTTLTV	17	12	Нет	умеренный
151	121-LC-4.1	FGE GTTLIV	7	2	Нет	низкий
152	121-LC-4.2	FDR GTTLTV	7	2	Нет	низкий
153	121-LC-4.3	FGGATRLTV	15	14	Нет	низкий
154	121-LC-4.4	FGGGTQLTV	10	3	Нет	низкий
155	121-LC-4.5	FAGGTGLTV	6	2	Нет	низкий

Таблица 16. Результаты скрининга на основании маппинга Т-клеточных эпитопов ex vivo для HC и LC PGT-121 LO6 и вариантов, разработанных для снижения иммуногенности

SEQ ID NO	Содержит предсказанные компьютерным моделированием эпитопы (коровый номер)	Последовательность эпитопа	% ответов на донорские клетки (50 доноров, кроме *37 доноров)	Средний индекс стимуляции (> 2 является положительным)
156	121-HC-2	VSGASISDSYWSWIR	30	2.34
157	121-HC-3	SYWSWIRRSPGKGLE	20	2.39
158	121-HC-6, 121-HC-7	QVLSLVAAATAADSG	54*	3.65
159	121-HC-6.2, 121-HC-7.1	QVLSLTSVTAADSG	30	4.03
160	121-HC-6.3, 121-HC-7.6	QVLSLSSVTAADSG	2	2.31
161	121-HC-7.2	QVLSLTGVTAADSG	4	2.18
162	121-HC-10	IYGIVAFNEWFTYFY	8	2.29
163	121-HC-11	FNEWFTYFYMDVWGN	12	2.05
164	121-HC-11.1	FNEWFTYFYMDVWGK	8	1.97
165	121-HC-11.4	FNEWFTYFYMDVWGH	22	2.28
166	121-HC-11.3	FNEWFTYFYMDVWGA	6	2.08
167	121-HC-11.6	FNEWFTYFYMDVWGT	20	2.17
168	121-HC-11	WFTYFYMDVWNGTQ	34	2.45
169	121-HC-11.1	WFTYFYMDVWKGQTQ	22	2.27
170	121-HC-11.4	WFTYFYMDVWGHGTQ	8	2.48
171	121-HC-11.3	WFTYFYMDVWAGTQ	0	0
172	121-HC-11.6	WFTYFYMDVWGTGTQ	2	2.82
173	121-HC-11	YFYMDVWNGTQVTV	30	2.35
174	121-HC-11.1	YFYMDVWKGQTQVTV	38	3
175	121-HC-11.4	YFYMDVWGHGTQVTV	20	2.24
176	121-HC-11.3	YFYMDVWAGTQVTV	4	2.27
177	121-HC-11.6	YFYMDVWGTGTQVTV	0	0
178	121-LC-3	FGTTATLTITSVEAG	18	2.18
179	121-LC-3	SPFGTTATLTITSVE	60	2.31
180	121-LC-3	SPDSPFGTTATLTIT	28	2.22
181	121-LC-4	PTKWVFGGTTTLTVL	18	2.43

Для оценки риска клинической иммуногенности некоторых выбранных вариантов антител использовали кинетический анализ Т-клеток EpiScreen™ (Antitope, Ltd., Кембридж, Великобритания) для измерения активации Т-клеток, индуцированной нативными антителами. Анализ цельной молекулы проводили, как описано ранее (Baker and Jones 2007. Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 10: 219-227). Таким образом, этот анализ учитывает не только содержание Т-клеточных эпитопов, но и процессинг нативного IgG. В отличие от анализа с компьютерным моделированием и анализа со сканированием пептидов, анализ активации с цельной молекулой Т-клеток ex vivo может дать оценку относительного клинического риска для данного антитела и в некоторых случаях может быть использован для прогнозирования клинических частот иммуногенности, как описано ранее (Baker and Jones 2007 Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 10:219-227). В этом анализе было протестировано множество антител стадии клинических испытаний, и антитела, которые практически не имеют клинической иммуногенности, имеют в этом анализе оценки примерно 10% или ниже (пунктирная линия), тогда как антитела, демонстрирующие высокую клиническую иммуногенность, такие как алемтузумаб и инфликсимаб, показывают оценки в диапазоне 25-40% (Baker and Jones 2007. Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 10: 219-227). Антитела PGT121.42, PGT121.60, PGT121.61 и PGT121.65 показали снижение частоты ответа на донорские клетки по сравнению с PGT121 WT, подтверждая сниженный риск клинической иммуногенности для этих вариантов (фиг. 22).

Связывание FcRn

Неонатальный Fc-рецептор (FcRn), как было показано, играет важную роль в регуляции фармакокинетических свойств молекул IgG у человека и доклинических видов животных. После эндоцитоза при кислом pH (<6,5) FcRn связывается с Fc-частью IgG с высоким сродством. IgG, связанный FcRn, рециркулирует обратно во внеклеточное пространство, где при физиологическом pH связывающее сродство IgG уменьшается, и IgG высвобождается обратно в кровоток. Свободный IgG, который не утилизируется

по пути FcRn, деградирует в лизосоме до эндогенных аминокислот. Характеристики относительного связывающего сродства IgG к FcRn при pH 6,0/7,0 стали общепринятым коррелятом для ранжирования периода полужизни IgG *in vivo* и "конструктивной особенностью" для фармакокинетической оптимизации.

Определяли связывание антител с FcRn различных видов животных при разных значениях pH. Для этого на 96-луночный планшет Maxisorp наносили 100 мкл FcRn в концентрации 5 мкг/мл. Планшет инкубировали в течение ночи при 4°C и затем блокировали 4% обезжиренным молоком в течение 2 ч при комнатной температуре после 3-кратной промывки промывочным буфером 0,05% Tween 20. Планшет инкубировали с 3-кратным серийным разведением первичного антитела в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшет промывали 3 раза и добавляли 100 мкл вторичного Fab-антитела к человеческому Fab-HRP или козьего антитела к человеческому IgG-HRP, разведенного в 4% обезжиренного молока. Затем планшеты инкубировали 50 мин при комнатной температуре, промывали три раза и добавляли 100 мкл свежего субстрата ТМБ. Планшеты проявляли в течение 3 минут на лабораторном столе слегка встряхивая. Затем планшеты гасили 100 мкл 1 М HCl, слегка встряхивали, выполняли считывание на длине волны 450 нМ на планшетном ридере Spectramax M 5.

По сравнению с PGT-121 антитела по настоящему изобретению, содержащие LS-мутации в Fc-части IgG, которая взаимодействует с FcRn, продемонстрировали значительное улучшение связывания FcRn при pH 6,0 с меньшим воздействием на связывание при нейтральном pH 7,0, что подтверждается соотношением pH 7,0/6,0 для человеческого FcRn. Это улучшение связывания было отнесено за счет наличия LS-мутаций и, как прогнозируется, обеспечит длительный период полужизни антител у людей по сравнению с PGT-121. Полученные данные показаны в табл. 17 и на фиг. 23А и 23В.

Таблица 17. Данные связывания человеческого FcRn для PGT121 и для вариантов

Варианты PGT121	pH 6,0 EC ₅₀ (нМ)	pH 7,0 EC ₅₀ (нМ)	Соотношение pH 7,0/6,0	Кратность по сравнению с PGT121
PGT121	10,9	358	33	1
121.42	0,41	69,8	170	5
121.56	0,47	102,2	217	7
121.60	0,22	78	355	11
121.61	0,13	139,5	1073	33
121.64	1,59	125,1	79	2
121.65	0,57	103,6	182	6

Эти данные показывают значительное усовершенствование PGT121.60 и 61 по сравнению с PGT121.56 или PGT121.42. Вариант PGT121.56 представляет собой Fab WT с DEAL + LS Fc. Это говорит о том, что Fab-мутации в PGT121.60 и 61 улучшают связывание FcRn. Варианты PGT121.64 и PGT121.65 не демонстрируют этого улучшения, показывая, что модификации Fab в этих двух вариантах могут фактически даже уменьшить связывание FcRn.

Профилирование *in vivo*

PGT121 и несколько антител из настоящей заявки проанализировали для характеристики их основных фармакокинетических профилей, чтобы гарантировать, что Fab/Fc-модификации, присутствующие в антителах по настоящему изобретению, усиливают и не вносят существенных возмущений в характерное фармакокинетическое поведение PGT121. Распределение *in vivo* PGT121 и нескольких других антител по настоящему изобретению характеризовали после однократной внутривенной (в/в) дозы 1,0 мг/кг у двух самцов ранее не получавших терапии яванских макак (n=2). У обезьян собирали образцы сыворотки и анализировали с помощью биоаналитического метода (описанного в настоящем изобретении) для определения зависимости сывороточной концентрации от времени и средних фармакокинетических параметров в сыворотке с помощью некомпартментного фармакокинетического анализа (NCA).

Фармакокинетические профили зависимости концентрации от времени для PGT121 по сравнению с PGT121.42, иллюстративным антителом по настоящему изобретению, изображены на фиг. 24.

В отдельном исследовании характерное фармакокинетическое поведение PGT121, PGT121 LS и новых партий PGT121.42 и PGT121.60 характеризовали после однократной в/в дозы 10,0 мг/кг у трех самцов ранее не получавших терапии яванских макак (n=3). Образцы сыворотки собирали и анализировали с помощью биоаналитического метода (описанного в настоящем изобретении) для определения зависимости сывороточной концентрации от времени и средних фармакокинетических параметров в сыворотке с помощью некомпартментного фармакокинетического анализа (NCA).

Фармакокинетические профили зависимости концентрации от времени для в/в дозы 10 мг/кг PGT121, PGT121 LS, PGT121.42 и PGT121.60 показаны на фиг. 25. Средние сывороточные фармакокинетические параметры PGT121, PGT121.42, PGT121.43, PGT121.60 и PGT121.61 определяли с помощью некомпартментного фармакокинетического анализа профилей зависимости концентрации от времени, и они приведены в табл. 18. Все антитела по настоящему изобретению, которые были протестированы *in*

vivo, показали сопоставимую или улучшенную фармакокинетику (согласно применяемому в настоящем изобретении определению) относительно PGT121.

Таблица 18. Фармакокинетические параметры PGT121 и вариантов после в/в введения (1 мг/кг) у ранее не получавших терапии яванских макак (n=2)

Вариант mAb	AUC _{0-∞} (сут*мкг/мл)	Cl (мл/сут/кг)	V _d (мл/кг)	t _{1/2} (сут)
PGT121	120	8,38	89,9	7,5
PGT121.42	217	4,63	77,9	11,8
PGT121.43	191	5,25	70,0	9,1
PGT121.60	127	7,95	113	9,9
PGT121.61	117	8,76	127	10,5

Средние сывороточные фармакокинетические параметры PGT121, PGT121 LS, PGT121.42 и PGT121.60 определяли с помощью некомпартментного фармакокинетического анализа профилей зависимости концентрации от времени, они приведены в табл. 19. Все антитела по настоящему изобретению, которые были протестированы in vivo, показали сопоставимую или улучшенную фармакокинетику (согласно применяемому в настоящем изобретении определению) по сравнению с PGT121. Результаты дополнительных характеристик показаны в табл. 20-27. Табл. 23 показывает, что PGT121.60 проявило повышенную активность против протестированных вирусов по сравнению с PGT121. Табл. 24 показывает, что некоторые варианты PGT121, такие как PGT121.60, PGT121.64 и PGT121.65, продемонстрировали улучшенную активность во всех протестированных вирусных изолятах (см. также фиг. 20). Это говорит о том, что сделанные модификации (вероятно, изменения, внесенные в остатки, контактирующие с антигеном вне CDR) улучшили нейтрализующую активность. Табл. 25 показывает, что PGT121.60 проявило повышенную нейтрализующую активность против вирусов, представляющих подтипы В и не-В, по сравнению с PGT121.

Таблица 19. Фармакокинетические параметры PGT121, PGT121 LS, PGT121.42 и PGT121.60 после в/в введения (10 мг/кг) у ранее не получавших терапии яванских макак (n=3)

Тестируемое антитело	AUC _{0-∞} (сут*мкг/мл)	Cl (мл/сут/кг)	V _d (мл/кг)	t _{1/2} (сут)
PGT121	1510	7,0	111	11,4
PGT121 LS	3670	2,8	95,1	24,3
PGT121.42	1240	8,2	97,9	8,2
PGT121.60	1490	7,0	96,4	9,7

Таблица 20. Опосредованная первичными NK-клетками ADCC-активность выбранного набора вариантов PGT121 против CD4+ Т-клеток, инфицированных 2 штаммами ВИЧ-1, US657 или HT539

Донор A4813	E _{max} (%)		EC ₅₀ (нМ)		AUC	
	US657	HT593	US657	HT593	US657	HT593
PGT121.56	71	72	1,5	6,3	219	161
PGT121.42	72	71	1,4	4,9	222	191
PGT121.60	72	67	1,2	0,7	220	185
PGT121.61	72	70	1,3	2,2	190	169
PGT121.64	70	66	1,6	1,4	188	167
PGT121.65	75	71	3,2	2,6	190	158

Таблица 21. Опосредованная первичными NK-клетками ADCC-активность PGT121 и PGT121.60 против клеток СЕМ.NKг.CCR5.Luc, инфицированных 3 изолятами ВИЧ-1

Вариант mAb	Донор NK	US727			HT593			US657		
		E _{max} (%)	EC ₅₀ (нМ)	AUC	E _{max} (%)	EC ₅₀ (нМ)	AUC	E _{max} (%)	EC ₅₀ (нМ)	AUC
PGT121	A5277	23	7,1	45	7	2,4	35	nd	nd	3
	A5278	31	1,1	106	6	4,9	16	nd	nd	2
PGT121.60	A5277	60	0,5	195	62	1,1	178	67	6.9	153
	A5278	58	0,2	212	59	1,0	189	58	3.5	139
PGT121.60	A5277	60	0,9	174	57	2,3	147	63	5.8	147
	A5278	60	0,5	189	61	2,1	157	66	10.9	128

Таблица 22. Нейтрализующая активность (IC₅₀) PGT121 и PGT121.60 против вирусов подтипа В

Изолят	Тропизм	IC ₅₀ PGT121 (мкг/мл)	IC ₅₀ PGT121.60 (мкг/мл)	IC ₅₀ PGT121/IC ₅₀ PGT121.60
MGRM-B-106	DM	0,0041	0,0010	4,1
MGRM-B-112	DM	0,0145	0,0058	2,5
MGRM-B-136	X4	0,0087	0,0071	1,2
MGRM-B-105	DM	0,0219	0,0076	2,9
MGRM-B-132	X4	0,0092	0,0077	1,2
MGRM-B-110	DM	0,0373	0,0113	3,3
MGRM-B-115	DM	0,2362	0,1412	1,7
MGRM-B-111	DM	2,1336	0,9549	2,2
MGRM-B-118	DM	2,4658	3,3142	0,7

Таблица 23. Нейтрализующая активность PGT121 и PGT121.60 против вирусов подтипа В

Идентификационный код вирусов	PGT121 IC ₅₀ (мкг/мл)	PGT121.60 IC ₅₀ (мкг/мл)	PGT121 IC ₅₀ /PGT121.60 IC ₅₀
15-124986	0.0048	0.0015	3.2
15-124918	0.0054	0.0018	3.0
15-124914	0.0059	0.0020	3.0
15-124964	0.0092	0.0026	3.5
15-124906	0.0550	0.0103	5.3
15-124904	0.0375	0.0121	3.1
15-102514	0.0450	0.0128	3.5
15-101757	0.0621	0.0132	4.7
15-124987	0.0510	0.0163	3.1
15-124962	0.0955	0.0277	3.4
15-124970	0.1101	0.0285	3.9
15-124950	0.2996	0.0995	3.0
15-124975	0.5775	0.1052	5.5
15-124934	9.6415	0.7973	12.1
15-101608	6.7016	1.8392	3.6
15-124963	16.8855	2.0546	8.2

Таблица 24. Нейтрализующая активность и широта охвата PGT121 и некоторых выбранных вариантов против 92 вирусов подтипа В

mAb	Медианная IC95 (мкг/мл)	IC50 PGT121/IC50 варианта	Широта охвата (%)
PGT121	0,329	1,0	57,6
PGT121.13	0,629	0,5	51,1
PGT121.42	0,277	1,2	63,0
PGT121.43	0,266	1,2	62,0
PGT121.54	0,283	1,2	63,0
PGT121.55	0,275	1,2	63,0
PGT121.56	0,265	1,2	62,0
PGT121.58	0,244	1,3	58,7
PGT121.59	0,253	1,3	60,9
PGT121.60	0,177	1,9	59,8
PGT121.61	0,327	1,0	58,7
PGT121.62	0,254	1,3	63,0
PGT121.63	0,379	0,9	60,9
PGT121.64	0,129	2,6	59,8
PGT121.65	0,165	2,0	59,8

Таблица 25. Нейтрализующая активность PGT121 и PGT121.60 против мультикладных вирусов

Идентификационный код вирусов	IC50 PGT121 (мкг/мл)	IC50 PGT121.60 (мкг/мл)	IC50 PGT121 / IC50 PGT121.60
MGRM-Chronic-B-004	0,0078	0,0013	6,0
MGRM-Acute-B-005	0,0043	0,0014	3,1
MGRM-Acute-B-009	0,0037	0,0016	2,3
MGRM-Chronic-B-020	0,0038	0,0018	2,1
MGRM-Chronic-B-006	0,0056	0,0020	2,8
MGRM-Chronic-B-023	0,0043	0,0034	1,3
MGRM-Chronic-B-008	0,0111	0,0056	2,0
MGRM-Chronic-B-010	0,0154	0,0074	2,1
MGRM-Chronic-B-003	0,0080	0,0079	1,0
MGRM-Chronic-B-009	0,0224	0,0112	2,0
MGRM-Acute-B-003	0,0361	0,0179	2,0
MGRM-Acute-B-007	0,0466	0,0255	1,8
MGRM-Chronic-B-016	0,0583	0,0283	2,1
MGRM-Acute-B-001	0,0739	0,0313	2,4
MGRM-Acute-B-010	0,0466	0,0328	1,4
MGRM-Chronic-B-012	0,0914	0,0409	2,2
MGRM-Acute-B-004	0,0933	0,0497	1,9
MGRM-Chronic-B-002	0,1010	0,0649	1,6
MGRM-Chronic-B-005	0,0866	0,0720	1,2
MGRM-Acute-B-006	0,1307	0,0966	1,4
MGRM-Chronic-B-001	0,1257	0,0985	1,3
MGRM-Chronic-B-014	0,2879	0,1334	2,2
MGRM-Chronic-B-015	0,2736	0,1855	1,5
MGRM-Chronic-B-019	0,3462	0,1993	1,7
MGRM-Chronic-B-007	2,1241	2,5544	0,8
MGRM-Chronic-B-022	>50	11,4677	
MGRM-C-026	0,0016	0,0004	4,0
MGRM-C-011	0,0028	0,0012	2,3
MGRM-C-006	0,0091	0,0030	3,0
MGRM-C-027	0,0054	0,0038	1,4

MGRM-C-022	0,0101	0,0038	2,7
MGRM-C-023	0,0179	0,0044	4,1
MGRM-C-008	0,0075	0,0044	1,7
MGRM-C-017	0,0087	0,0058	1,5
MGRM-C-004	0,0118	0,0064	1,8
MGRM-C-005	0,0145	0,0078	1,9
MGRM-C-002	0,0219	0,0095	2,3
MGRM-C-016	0,0083	0,0137	0,6
MGRM-C-012	0,1060	0,0338	3,1
MGRM-C-024	0,1703	0,0826	2,1
MGRM-C-007	0,2868	0,1993	1,4
MGRM-C-028	1,3581	0,7440	1,8
MGRM-C-018	28,1619	10,3254	2,7
MGRM-C-013	36,4162	12,2616	3,0
MGRM-C-020	>50	14,8835	
MGRM-A-014	0,0032	0,0010	3,2
MGRM-A-002	0,0199	0,0047	4,2
MGRM-A-009	0,0072	0,0074	1,0
MGRM-A-012	0,1364	0,0397	3,4
MGRM-A-013	0,6126	0,0561	10,9
MGRM-A-003	0,2001	0,0865	2,3
MGRM-A-010	1,1108	0,7452	1,5
MGRM-A-006	1,0250	4,0544	0,3
MGRM-AG-006	0,0242	0,0106	2,3
MGRM-AG-009	0,1000	0,0868	1,2
MGRM-AG-007	0,1649	0,1082	1,5
MGRM-AG-005	1,5876	0,2029	7,8
MGRM-AG-001	4,6658	1,4409	3,2
MGRM-AG-008	1,7322	1,7064	1,0
MGRM-D-002	0,0049	0,0015	3,3
MGRM-D-014	0,0068	0,0019	3,6
MGRM-D-011	0,0122	0,0043	2,8
MGRM-D-001	0,7988	0,4310	1,9
MGRM-F1-010	0,0092	0,0125	0,7
MGRM-F1-018	0,0244	0,0201	1,2

MGRM-F1-020	0,0603	0,0410	1,5
MGRM-F1-014	0,0551	0,0509	1,1
MGRM-F1-013	0,0547	0,0871	0,6
MGRM-F1-016	0,9707	0,5219	1,9
MGRM-F1-004	4,7363	0,5474	8,7
MGRM-F1-012	2,3340	1,1877	2,0
MGRM-F1-006	8,8384	2,3278	3,8
MGRM-F1-015	32,6175	11,5867	2,8
MGRM-G-014	0,0035	0,0034	1,0
MGRM-G-001	0,0022	0,0050	0,4
MGRM-G-019	0,0079	0,0091	0,9
MGRM-G-024	0,0240	0,0119	2,0
MGRM-G-017	0,0258	0,0255	1,0
MGRM-G-004	0,3741	0,0460	8,1
MGRM-G-013	1,8198	1,4978	1,2
MGRM-G-011	2,1778	1,9067	1,1

Таблица 26. Эффективность уничтожения ВИЧ-инфицированных первичных CD4-T-клеток в отношении 6 штаммов ВИЧ-1

Донор	Вирус	EC ₅₀ (мкг/мл)		E _{max} (%)	
		PGT121	PGT121.60	PGT121	PGT121.60
9089	7552	0,263	0,002	54	73
	CH058	3,956	0,006	72	84
	92US712	0,307	0,008	47	70
	8176	0,567	0,023	44	64
	93HT593	0,871	0,119	46	68
	8320	nc	11,26	3	64
9090	7552	0,227	0,002	57	76
	CH058	2,080	0,025	48	79
	92US712	0,368	0,026	53	77
	8176	1,0	0,062	47	72
	93HT593	0,998	0,637	40	67
	8320	nc	61,4	7	64

nc: не поддается подсчету

Таблица 27. Эффективность уничтожения ВИЧ-инфицированных первичных CD4-T-клеток в отношении штамма 92US657 ВИЧ -1

Донор	EC ₅₀ (мкг/мл)		E _{max} (%)	
	PGT121	PGT121.60	PGT121	PGT121.60
4737	2,53	0,12	22	50
4736	50,9	1,0	10	52
4739	>100	0,45	0	51

Все вышеуказанные патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патент США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании и/или указанные в Информационном листе заявки, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылок. Настоящее изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отступления от описанных устройств, способов или других существенных характеристик, в общих чертах описанных в настоящем изобретении и заявленных далее в формуле изобретения.

Описанные варианты осуществления изобретения следует рассматривать во всех отношениях как носящие пояснительный, а не ограничительный характер. Следовательно, объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не приведенным выше описанием. Все изменения, соответствующие смыслу и диапазону эквивалентности формулы изобретения, входят в объем настоящего изобретения.

Таблица 1

Обозначение клона	PGT121 LO6
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPPKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSTKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRIYGIVAFNEWFTY FYMDVWNGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:190)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLVLGQPKAAPSVTLFPP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWWSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:276)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hG1 (EFTEA)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEFEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVTKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:191)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYYNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:277)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hG1 (DEA)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:192)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLFPP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:278)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hG1 (DEL)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:193)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:279)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-FES/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:194)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:280)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-FEAQS hG1
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:195)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:281)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-DEAR hG1
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEE KTISKAKGQPRRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:196)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:282)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-LPLIL hG1
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSILTTLVHQQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:197)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:283)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-FTEA hG1
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVDFEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVNTKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:198)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITTSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTLVGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:284)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-FTDE hG1
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSFEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVTNKAALPAEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:199)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:285)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121-AAA hG1
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAPIA ATISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:200)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:286)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (VLPLL)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVSLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSIVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:201)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVGGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:287)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIlgG1 (DE)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGGEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:202)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVGLQPKAAPSVTLFPP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:288)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (DEA2)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:203)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITTSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVGLQPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:289)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (DEALS)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSTKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:204)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPAAKPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:290)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (LS)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:205)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:291)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIlgG1 (DEA2G)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHGALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:206)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:292)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (DEAG)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHGHALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:207)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:293)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (DEG)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:208)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:294)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIlgG1 (DEAL)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:209)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:295)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (AE)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:210)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:296)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.23 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRTLSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:211)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SYVLTQPSDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPER RFSGSPDSPFGTTATLITTSVEAGDEADYCHIWDSRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWQKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:297)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.22 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDAYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRTLSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGKGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:212)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDAY (SEQ ID NO:372)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDA (SEQ ID NO:380)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDAY (SEQ ID NO:386)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:298)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.21 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRTLSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:213)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:299)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.20 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:214)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTNWWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:300)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTNWW (SEQ ID NO:398)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTNWW (SEQ ID NO:398)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTNW (SEQ ID NO:402)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTNW (SEQ ID NO:402)

Обозначение клона	PGT121.19 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:215)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPTLLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:301)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.18 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:216)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SSVTSYVSDISVAPGETARISCGEKLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPE RFSGSPDSPFGTTATLITTSVEAGDEADYCHIWDNRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWQKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:302)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.17 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSTKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:217)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SYVLTQPSDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPE RFSGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYCHIWDNRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:303)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.16 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:218)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:304)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.15 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:219)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:305)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.14 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNELFTYF YMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:220)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNELFTYFYMDV (SEQ ID NO:369)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNELFTYFYMDV (SEQ ID NO:378)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNELFTYFYMD (SEQ ID NO:383)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNELFTYFYMD (SEQ ID NO:392)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:306)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.13 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEAFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALTHHNYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:221)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEAFTYFYMDV (SEQ ID NO:369)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEAFTYFYMDV (SEQ ID NO:377)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEAFTYFYMD (SEQ ID NO:383)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEAFTYFYMD (SEQ ID NO:392)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSPVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:307)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.12 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGTYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:222)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:308)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.11 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSKNQVLSLTSVTAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:223)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:309)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.10 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVSLKLVAAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:224)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:310)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.9 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:225)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:311)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.8 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVTLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:226)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:312)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.7 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLNLSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:313)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.6 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:228)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQQRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:314)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.5 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDAYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:229)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDAY (SEQ ID NO:372)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDA (SEQ ID NO:380)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDAY (SEQ ID NO:386)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:315)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.4 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSVGGGISDSYWSWIRRSPPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRRIYGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:230)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GGGISDSY (SEQ ID NO:373)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GGGISDS (SEQ ID NO:381)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGGISDSY (SEQ ID NO:387)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:316)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.3 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTN YSPSLKSRVNLSDTSKNQVSLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRRIYGIVAFNEWFTYF YMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:231)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:317)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.2 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	EMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPPGKGLEWIGYVHKSGDTN YSPSLKSRVNLSDTSKNQVSLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYF YMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:232)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:318)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.32 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:233)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:319)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.31 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:234)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:320)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.30 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGAGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:235)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:321)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.29 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVALSLDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:236)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:322)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.28 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:237)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:323)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.27 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLSVTAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:238)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:324)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.26 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYAPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:239)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYAPSLKS (SEQ ID NO:365)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYAPSLKSR (SEQ ID NO:389)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:325)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.25 hIgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGPLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGGEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:240)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:326)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.57 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:241)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:327)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.56 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:242)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:328)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.33 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:243)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:329)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.34 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLSVTAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:244)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTLVGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:330)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.35 hIgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHYHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:245)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:331)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.36 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRRIYGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:246)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:332)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.37 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:247)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:333)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.38 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKS RVNLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVWNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:248)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSPVPTKWWFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:334)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.39 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKS RVNLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGKGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSVLHEALHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:249)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITTSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:335)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.40 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLNLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSVLHEALTHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:250)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:336)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.41 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKS RVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:251)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:337)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.42 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:252)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:338)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.42 hlgG1 (FEAQS)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPASIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:253)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:339)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.42 hIlgG1 (WT Fc)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:254)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:340)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.43 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:255)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:341)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.44 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDT SKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:256)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:342)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.45 hIgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTKQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:257)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTLVGLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:343)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.46 hIlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRQSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:258)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITTSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVGLGQPKAAPSVTLFPP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:344)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.47 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGNQTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:259)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:345)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.48 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:260)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITTSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:346)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.49 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:261)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:347)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.50 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRQSPGKLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKS RVNLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:262)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:348)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.51 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLNLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:263)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:349)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.52 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKS RVNLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:264)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:350)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.53 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:265)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:351)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.54 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRQSPGKLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:266)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:352)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.55 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRQSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGHGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:267)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:353)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.65 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGASISDAYWSWIRRSPPGKGLEWIGYVHKSGDTN YNPSLKS RVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYCARALHGRRYIGIVAFNEWFTYF YMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:268)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	ALHGRRYIGIVAFNEWFTYFMDV (SEQ ID NO:368)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDAY (SEQ ID NO:372)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARALHGRRYIGIVAFNEWFTYFMDV (SEQ ID NO:376)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDA (SEQ ID NO:380)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDAY (SEQ ID NO:386)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	ALHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:392)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SRPGTTATLTITSVEAGDEADYCHIWDSDRVPTKWWVFGGKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:354)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.64 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QLQLQESGPGGLVLPSETLSLTCSVSGASISDAYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTN YNPSLKS RVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYCARALHGRRRIYGIVAFNEWFTYF YMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:269)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	ALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:368)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDAY (SEQ ID NO:372)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:376)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDA (SEQ ID NO:380)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDAY (SEQ ID NO:386)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	ALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:392)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SRPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:355)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.63 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDAYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTN YNPSLKS RVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYCARALHGRRRIYGIVAFNEWFTYF YMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:270)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	ALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:368)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDAY (SEQ ID NO:372)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:376)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDA (SEQ ID NO:380)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDAY (SEQ ID NO:386)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	ALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:392)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:356)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.62 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDAYWSWIRRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTN YNPSLKS RVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYCARALHGRRRIYGIVAFNEWFTYF YMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCSVLHEALHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:271)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	ALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:368)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDAY (SEQ ID NO:372)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:376)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDA (SEQ ID NO:380)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDAY (SEQ ID NO:386)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	ALHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:392)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:357)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.61 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKS RVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYCAR TLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:272)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SRPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:358)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.60 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDPEVKFN (SEQ ID NO:273)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SRPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWVFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:359)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.59 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSTGVTAADSGKYICARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQSLSLSPGK (SEQ ID NO:274)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:360)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.58 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLTLGVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLSPGK (SEQ ID NO:275)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTVLGGPKAAPSVTLF PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:361)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT123 hlgG1/hLambda
Тяжелая цепь	QLHLQESGPGGLVKKPETLSLTCSVSGASINDAYWSWIRQSPGKRPEWVGYPVHHS GDT NYNPSLKRRTVTFSLDTAKNEVSLKLVDLTAADSATYFCARALHGKRIYGIVALGELFTYF YMDVWVGKGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:404)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:405)
Тяжелая, CDR3, Кабат	ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO:406)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASINDAY (SEQ ID NO:407)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHHS GDT (SEQ ID NO:408)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO:409)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASINDA (SEQ ID NO:410)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	HSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGKRIYGIVALGELFTYFYMD (SEQ ID NO:411)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASINDAY (SEQ ID NO:412)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHHS GDTNYNPSLKR (SEQ ID NO:413)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMD (SEQ ID NO:414)
Легкая цепь	SSMSVSPGETAKISCGKESIGSRAVQWYQQKPGQPPSLIYNQDRPAGVPERFSASP DFRPGTTATLTITNVDAEDEADYYCHIIDARGGTNWWFDRGTTTLTVLGGPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKAASS YLSLTPEQWVKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:415)
Легкая, CDR1, Кабат	GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO:416)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPA (SEQ ID NO:417)
Легкая, CDR3, Кабат	HIYDARGGTNWW (SEQ ID NO:418)
Легкая, CDR1, IMGT	SIGSRA (SEQ ID NO:419)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIYDARGGTNWW (SEQ ID NO:418)
Легкая, CDR1, Чотиа	KESIGSRA (SEQ ID NO:420)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	YDARGGTNW (SEQ ID NO:421)
Легкая, CDR1, Хонеггер	KESIGSRA (SEQ ID NO:420)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPAGVPER (SEQ ID NO:422)
Легкая, CDR3, Хонеггер	YDARGGTNW (SEQ ID NO:421)

Обозначение клона	PGT121 hIgG1 (Avi)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDT NYSPSLKSRVNLSDLTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GSGGLNDIFEAQKIEWHE (SEQ ID NO:423)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPSLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLITISVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTTLVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:424)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT121.42 hlgG1 (Avi)/hLambda
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRSPPGKLEWIGYVHKSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDTSKNQVLSLSSVTAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLSLHSHYTKQKLSLSLSPGKGG SGGLNDIFEAQKIEWHE (SEQ ID NO:425)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:366)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:390)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSRVAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTLVGLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:426)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGSRVAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

Обозначение клона	PGT123 hlgG1/hLambda(TC)
Тяжелая цепь	QLHLQESGPGGLVKKPETLSLTCSVSGASINDAYWSWIRQSPGKRPEWVGYVHHSGDT NYNPSLKRRVTFSLDTAKNEVSLKLVDLTAADSATYFCARALHGKRIYGIVALGELFTYF YMDVWVGKGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKFN SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:427)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DAYWS (SEQ ID NO:363)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:405)
Тяжелая, CDR3, Кабат	ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO:406)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASINDAY (SEQ ID NO:407)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHHSGDT (SEQ ID NO:408)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO:409)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASINDA (SEQ ID NO:410)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	HSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGKRIYGIVALGELFTYFYMD (SEQ ID NO:411)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASINDAY (SEQ ID NO:412)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHHSGDTNYPNPSLKRR (SEQ ID NO:413)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMD (SEQ ID NO:414)
Легкая цепь	SSMSVSPGETAKISCGKESIGSRAVQWYQQKPGQPPSLIYNQDRPAGVPERFSASP DFRPGTTATLTITNVDAEDEADYYCHIIDARGGTNWWFDRGTTTLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYYAASS YLSLTPEQWVKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:428)
Легкая, CDR1, Кабат	GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO:416)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPA (SEQ ID NO:417)
Легкая, CDR3, Кабат	HIYDARGGTNWW (SEQ ID NO:418)
Легкая, CDR1, IMGT	SIGSRA (SEQ ID NO:419)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIYDARGGTNWW (SEQ ID NO:418)
Легкая, CDR1, Чотиа	KESIGSRA (SEQ ID NO:420)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	YDARGGTNW (SEQ ID NO:421)
Легкая, CDR1, Хонеггер	KESIGSRA (SEQ ID NO:420)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPAGVPER (SEQ ID NO:422)
Легкая, CDR3, Хонеггер	YDARGGTNW (SEQ ID NO:421)

Обозначение клона	PGT122 hlgG1/hLambda(TC)
Тяжелая цепь	QVHLQESGPGGLVKPSETLSLTCNVSGTLVRDNYWSWIRQPLGKQPEWIGYVHDSGDT NYNPSLKSRLVHLSLDKSKNLVSLRLTGVTAAADSAIYCATTKHGRRRIYGVVAFKEWFTY FYMDVWVGKTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:429)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DNYWS (SEQ ID NO:431)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:432)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TKHGRRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:433)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GTLVRDNY (SEQ ID NO:434)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHDSGDT (SEQ ID NO:435)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ATTKHGRRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:436)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GTLVRDN (SEQ ID NO:437)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	DSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	KHGRRRIYGVVAFKEWFTYFYMD (SEQ ID NO:438)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGTLVRDNY (SEQ ID NO:439)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO:440)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TKHGRRRIYGVVAFKEWFTYFYMD (SEQ ID NO:441)
Легкая цепь	TFVSVAPGQTARITCGEESLGSRSVIWYQQRPGQAPSLIINNDRPSGIPDRFSGSPG STFGTTATLTIISVEAGDEADYYCHIWDSSRRPTNWWVFGEGTTLIVLSQPKAAPSVTLPFP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKKAASSYLS LTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:430)
Легкая, CDR1, Кабат	GEESLGSRSVI (SEQ ID NO:442)
Легкая, CDR2, Кабат	NNNDRPS (SEQ ID NO:443)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRRPTNWW (SEQ ID NO:444)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRS (SEQ ID NO:445)
Легкая, CDR2, IMGT	NNN
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRRPTNWW (SEQ ID NO:444)
Легкая, CDR1, Чотиа	EESLGSRS (SEQ ID NO:446)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNN
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRRPTNW (SEQ ID NO:447)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EESLGSRS (SEQ ID NO:446)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNNDRPSGIPDR (SEQ ID NO:448)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRRPTNW (SEQ ID NO:447)

Обозначение клона	PGT121 hlgG1/hLambda(TC)
Тяжелая цепь	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISDSYWSWIRRRSPGKLEWIGYVHKSGDT NYSPLKSRVNLSDTSKNQVLSLVAATAADSGKYCARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDVWVNGTQVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVDKRVPE KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:449)
Тяжелая, CDR1, Кабат	DSYWS (SEQ ID NO:362)
Тяжелая, CDR2, Кабат	YVHKSGDTNYSPLKLS (SEQ ID NO:364)
Тяжелая, CDR3, Кабат	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:367)
Тяжелая, CDR1, IMGT	GASISDSY (SEQ ID NO:371)
Тяжелая, CDR2, IMGT	VHKSGDT (SEQ ID NO:374)
Тяжелая, CDR3, IMGT	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO:375)
Тяжелая, CDR1, Чотиа	GASISDS (SEQ ID NO:379)
Тяжелая, CDR2, Чотиа	KSG
Тяжелая, CDR3, Чотиа	LHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:382)
Тяжелая, CDR1, Хонеггер	VSGASISDSY (SEQ ID NO:385)
Тяжелая, CDR2, Хонеггер	VHKSGDTNYSPLKSR (SEQ ID NO:388)
Тяжелая, CDR3, Хонеггер	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMD (SEQ ID NO:391)
Легкая цепь	SDISVAPGETARISCGEKSLSGRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPSGIPERFSGSPD SPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSDRVPTKWWFGGGTTLTLVGLQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYL SLTPEQWWSKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:450)
Легкая, CDR1, Кабат	GEKSLGRAVQ (SEQ ID NO:395)
Легкая, CDR2, Кабат	NNQDRPS (SEQ ID NO:396)
Легкая, CDR3, Кабат	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, IMGT	SLGSRA (SEQ ID NO:399)
Легкая, CDR2, IMGT	NNQ
Легкая, CDR3, IMGT	HIWDSRVPTKWW (SEQ ID NO:397)
Легкая, CDR1, Чотиа	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Чотиа	NNQ
Легкая, CDR3, Чотиа	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)
Легкая, CDR1, Хонеггер	EKSLGSRA (SEQ ID NO:400)
Легкая, CDR2, Хонеггер	NNQDRPSGIPER (SEQ ID NO:403)
Легкая, CDR3, Хонеггер	WDSRVPTKW (SEQ ID NO:401)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для предотвращения или лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), которое связывается с gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность участки 1-3 (CDR 1-3) тяжелой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 362, 366 и 367 соответственно, и CDR 1-3 легкой цепи, приведенные в SEQ ID NO: 395, 396 и 397 соответственно.

2. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где указанное антитело содержит:

- i) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 273, и последовательность легкой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 359;
- ii) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 252, и последовательность легкой

цепи, приведенную в SEQ ID NO: 338;

iii) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 255, и последовательность легкой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 341;

iv) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 266, и последовательность легкой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 352;

v) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 267, и последовательность легкой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 353; или

vi) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 272, и последовательность легкой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 358;

3. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

i) переменную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с переменной областью тяжелой цепи, приведенной в аминокислотных остатках 1-132 последовательности SEQ ID NO: 273, и/или переменную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с переменной областью легкой цепи, приведенной в аминокислотных остатках 1-105 последовательности SEQ ID NO: 359; или

ii) переменную область тяжелой цепи, приведенную в аминокислотных остатках 1-132 последовательности SEQ ID NO: 273, и переменную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с переменной областью легкой цепи, приведенной в аминокислотных остатках 1-105 последовательности SEQ ID NO: 359.

4. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 3, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, приведенную в аминокислотных остатках 1-132 последовательности SEQ ID NO: 273, и переменную область легкой цепи, приведенную в аминокислотных остатках 1-105 последовательности SEQ ID NO: 359.

5. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-4, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

i) тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 273, и/или легкую цепь, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 359; или

ii) последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 273, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 359.

6. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-5, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 273, и последовательность легкой цепи, приведенную в SEQ ID NO: 359.

7. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

i) переменную область тяжелой цепи, содержащую один или более из: Ser-Ser-Val в положениях 82a-82c, Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, Gln в положении 39, Asn в положении 60, His в положении 68, Lys в положении 105, Thr в положении 105 и His в положении 105, согласно нумерации Кабата;

ii) легкую цепь, содержащую одну или более из следующих аминокислотных замен: Arg в положении 67b, Pro в положении 67c, Lys в положении 103, согласно нумерации Кабата;

iii) константную область тяжелой цепи, содержащую Ala в положении 236, Asp в положении 239, Leu в положении 330, Glu в положении 332, Leu в положении 428 и/или Ser в положении 434, согласно нумерации ЕС;

iv) тяжелую цепь IgG1, имеющую аллотип IgG1m17, и/или легкую цепь Лямбда2; и/или

v) константную область тяжелой цепи, содержащую Lys в положении 214, Glu в положении 356, Met в положении 358, Ala в положении 431 (согласно нумерации ЕС).

8. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, приведенной в SEQ ID NO: 4, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, кодируемую полинуклеотидной последовательностью, приведенной в SEQ ID NO: 20; где указанная переменная область тяжелой цепи содержит Asn в положении 60, His в положении 68, и Thr-Gly-Val в положениях 82a-82c, и Thr в положении 105, согласно нумерации Кабата; и где указанная переменная область легкой цепи содержит Arg в положении 67b и Pro в положении 67c, согласно нумерации Кабата.

9. Выделенный полинуклеотид, кодирующий моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-8.

10. Выделенный полинуклеотид по п.9, где указанный нуклеотид представляет собой кДНК или мРНК.

11. Экспрессионный вектор, содержащий полинуклеотид по п.9 или п.10.

12. Клетка, содержащая полинуклеотид по п.9 или п.10 или вектор по п.11, для экспрессии моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-8, причем указанная клетка представляет собой клетку млекопитающих, бактерий или дрожжей.

13. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), содержащая моноклональное антитело или его фрагмент по любому из пп.1-8, полинуклеотид по п.9 или п.10 или вектор по п.11 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

14. Применение фармацевтической композиции по п.13 для лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта.

15. Применение выделенного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-8 для лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта.

16. Способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту выделенного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.13.

17. Способ по п.16, где указанное лечение или предотвращение дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов субъекту, выбранных из группы, состоящей из агента против ВИЧ, агониста TLR7, одного или более нейтрализующих антител широкого спектра действия (bNAbs), которые обеспечивают комплементарное связывание, нейтрализацию или активность по уничтожению инфицированных клеток, и их комбинации.

18. Способ по п.16, где один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из агента против ВИЧ, агониста TLR7, одного или более нейтрализующих антител широкого спектра действия (bNAbs), которые обеспечивают комплементарное связывание, нейтрализацию или активность по уничтожению инфицированных клеток, и их комбинации.

19. Способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту выделенного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-8 и одного или более дополнительных терапевтических агентов или фармацевтической композиции по п.13 и одного или более дополнительных терапевтических агентов для предотвращения или лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, где один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из агента против ВИЧ, агониста TLR7, одного или более нейтрализующих антител широкого спектра действия (bNAbs), которые обеспечивают комплементарное связывание, нейтрализацию или активность по уничтожению инфицированных клеток, и их комбинации.

20. Способ получения моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-8, включающий рекомбинантное экспрессирование одного или более полинуклеотидов, кодирующих моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в клетке по п.12.

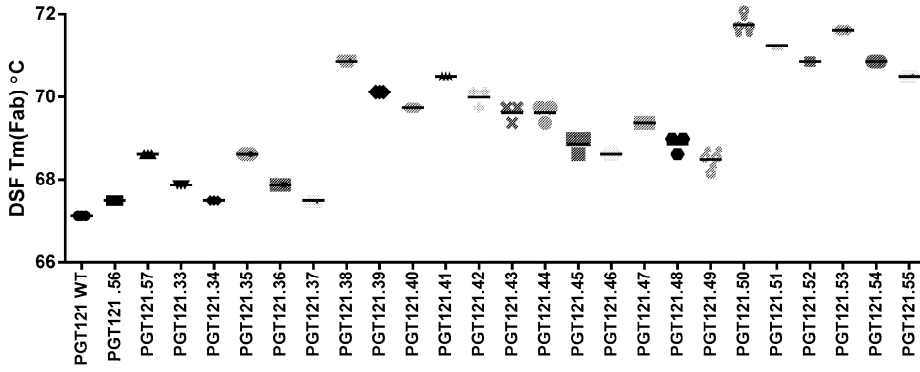
Последовательность варибельного домена тяжелой цепи PGT-121 L06

Q	M	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	S	V	S	G	A	S	I	S
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	30
D	S	Y	W	S	W	I	R	R	S	P	G	K	G	L	E	W	I	G	Y	V	H	K	S	G	D	T	N	Y	S
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
P	S	L	K	S	R	V	N	L	S	L	D	T	S	K	N	Q	V	S	L	S	L	V	A	A	T	A	A	D	S
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82A	82B	82C	83	84	85	86	87
G	K	Y	Y	C	A	R	T	L	H	G	R	R	I	Y	G	I	V	A	F	N	E	W	F	T	Y	F	Y	M	D
88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	100A	100B	100C	100D	100E	100F	100G	100H	100I	100J	100K	100L	100M	100N	100O	100P	101
V	W	G	N	G	T	Q	V	T	V	S	S																		
102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113																		

Последовательность варибельного домена легкой цепи GT-121 L06

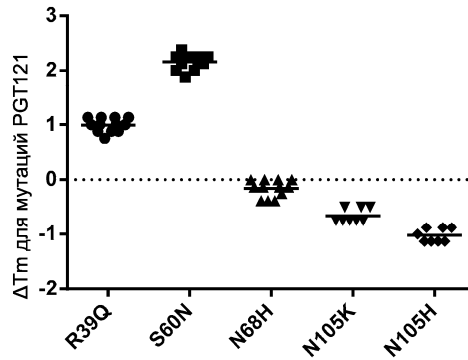
-	-	-	-	-	-	-	S	D	I	S	Y	A	P	G	E	T	A	R	I	S	C	G	E	K	S	L	G	S	R	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
A	V	Q	W	Y	Q	H	R	A	G	Q	A	P	S	L	I	I	Y	N	N	Q	D	R	P	S	G	I	P	E	R	
32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	
F	S	G	S	P	D	S	P	F	G	T	T	A	T	L	T	I	T	S	V	E	A	G	D	E	A	D	Y	Y	C	
62	63	64	65	66	67	67a	67b	67c	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	
H	I	W	D	S	R	V	P	T	K	W	V	F	G	G	T	T	L	T	V	L	G									
89	90	91	92	93	94	95	95a	95b	95c	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108								

Фиг. 1

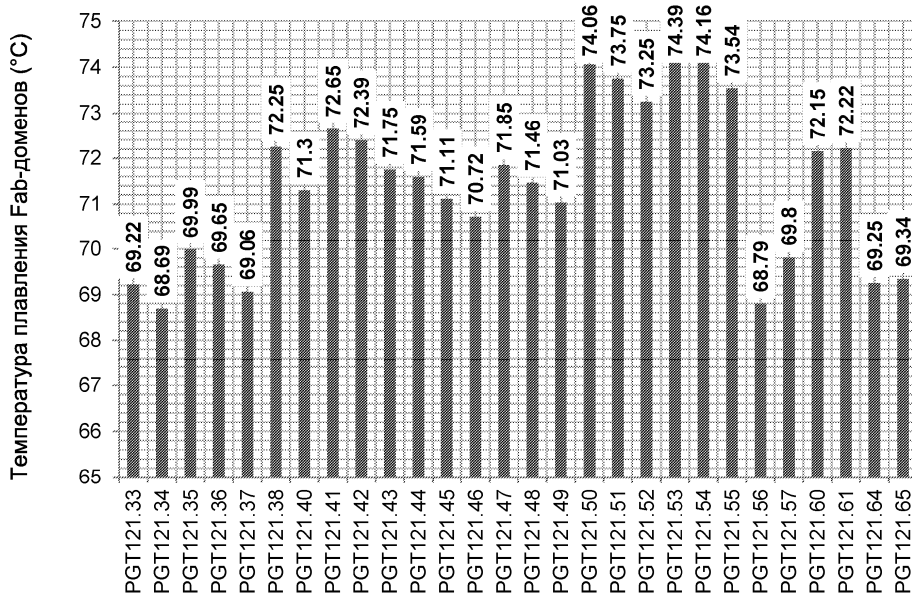


Фиг. 2

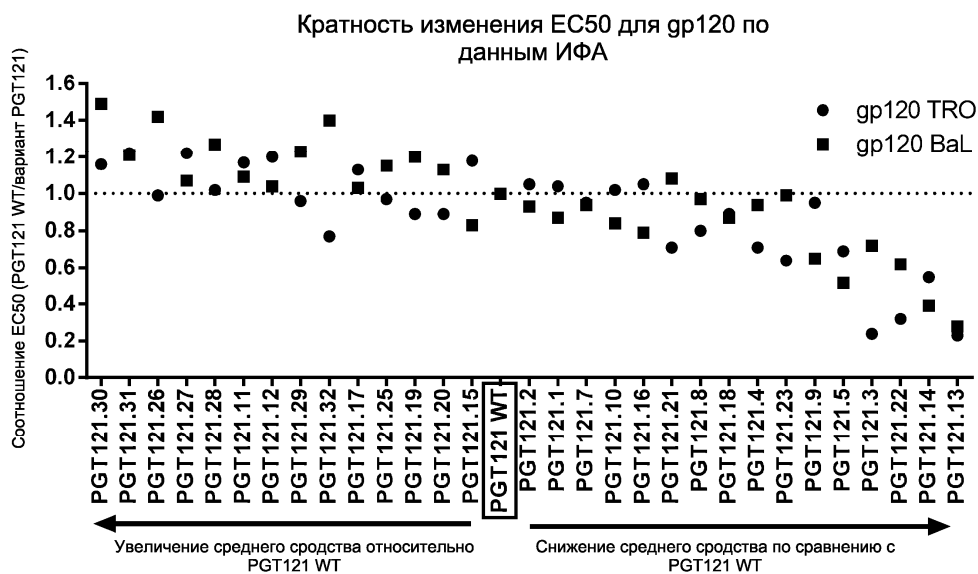
Попарный анализ ТМ мутантов Fab по данным DSF, тяжелая цепь



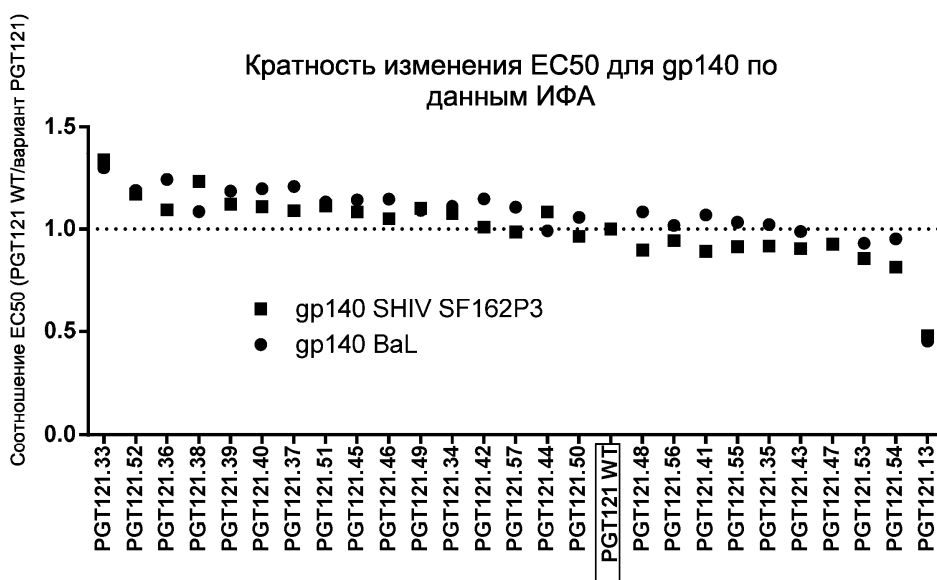
Фиг. 3



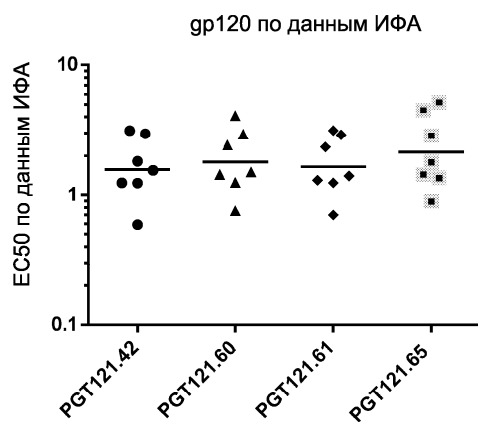
Фиг. 4



Фиг. 5



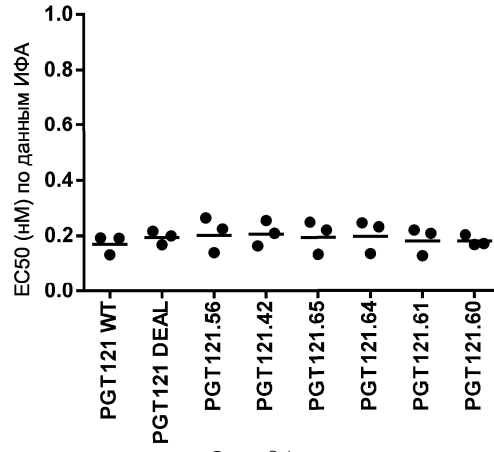
Фиг. 6



	PGT121.42	PGT121.60	PGT121.61	PGT121.65
Средн. геометрич.	1.569	1.792	1.652	2.140

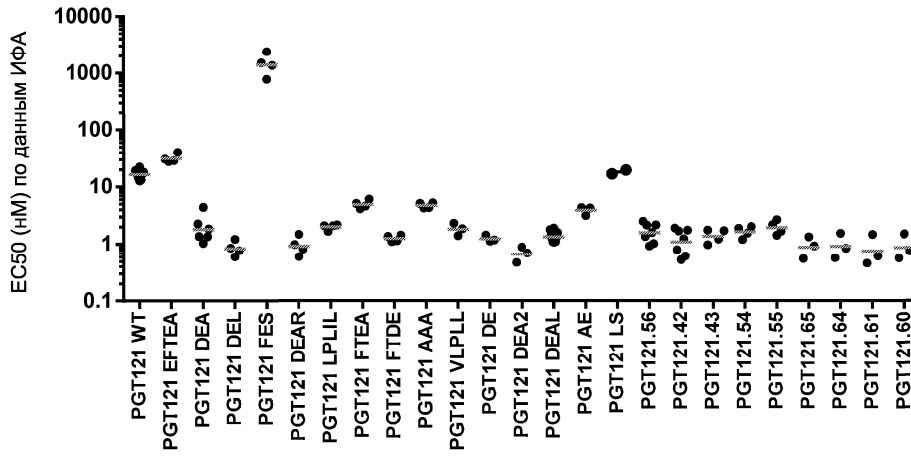
Фиг. 7

FcγRI человека, ИФА



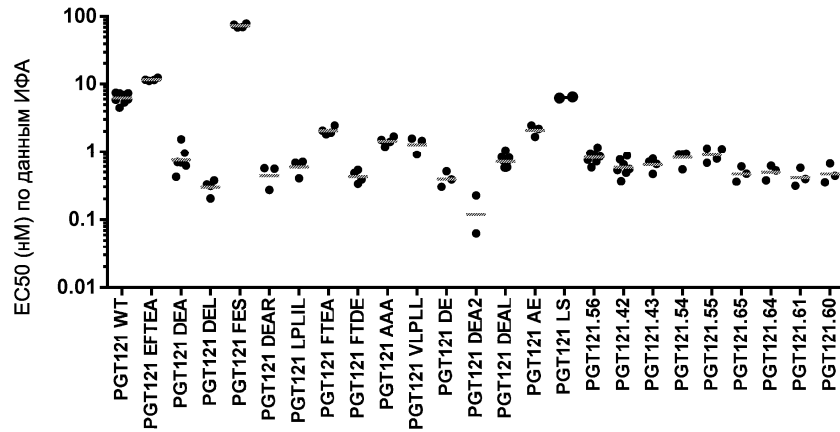
Фиг. 8А

FcγRIIIA-176F человека, ИФА



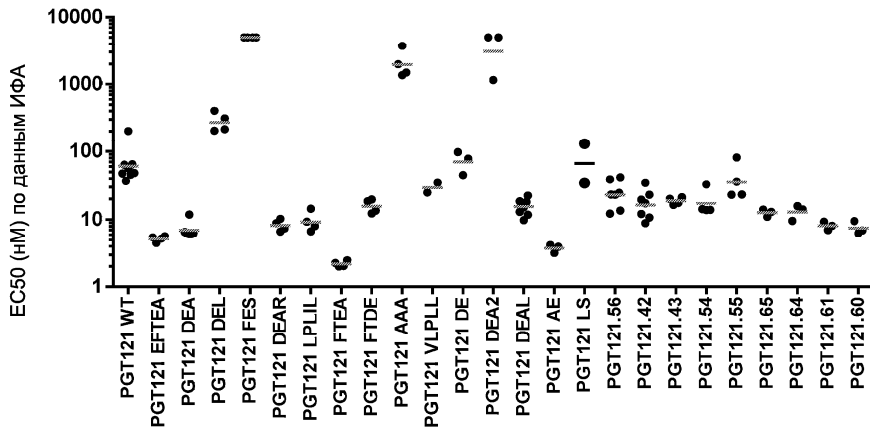
Фиг. 8В

FcγRIIIA-176V человека



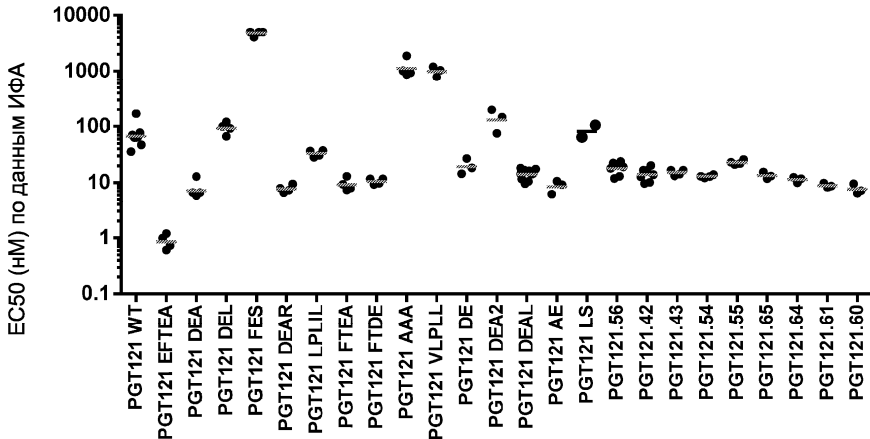
Фиг. 8С

FcγRIIA-167H человека



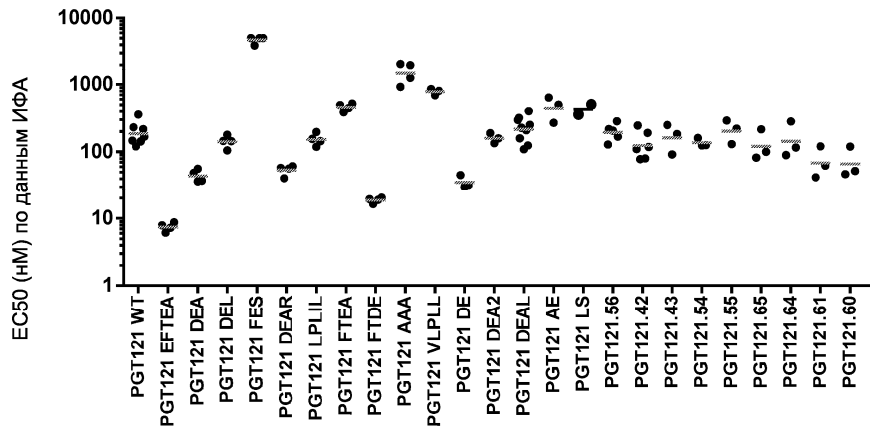
Фиг. 8D

FcγRIIA-167R человека



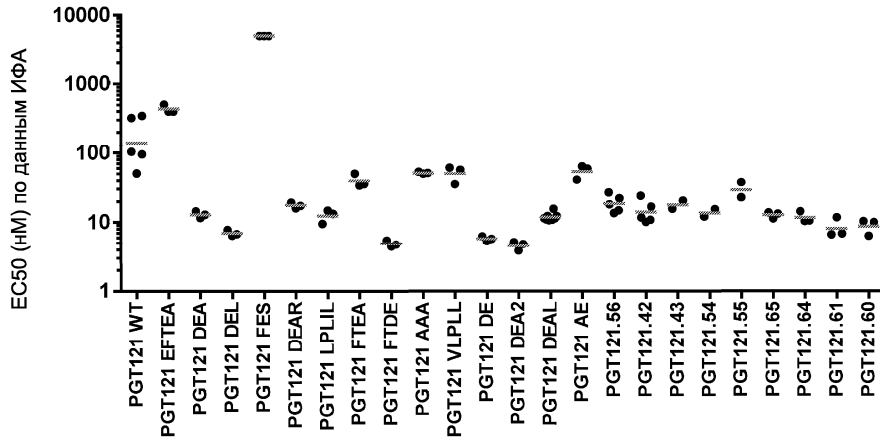
Фиг. 8E

FcγRIIB человека



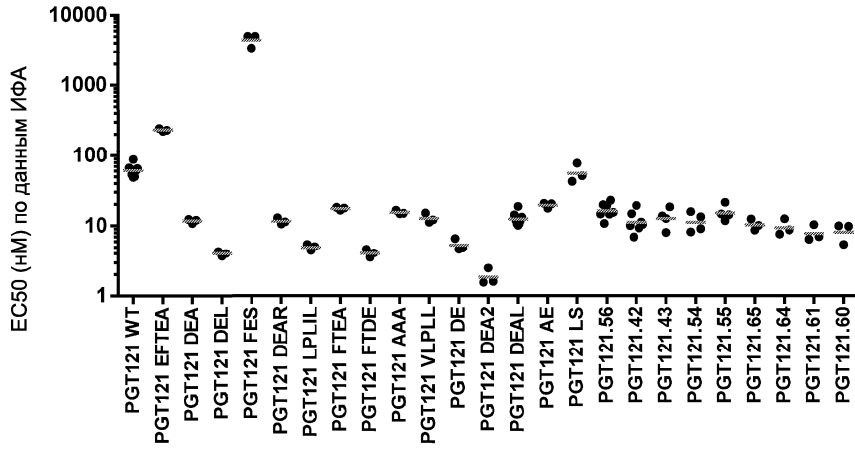
Фиг. 8F

FcγRIIIB-NA1 человека



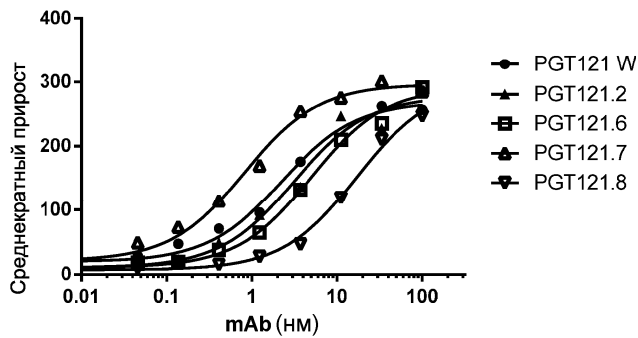
Фиг. 8G

FcγRIIIB-NA2 человека

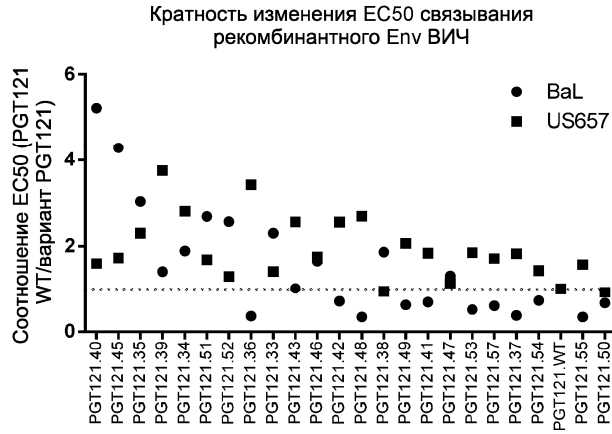


Фиг. 8H

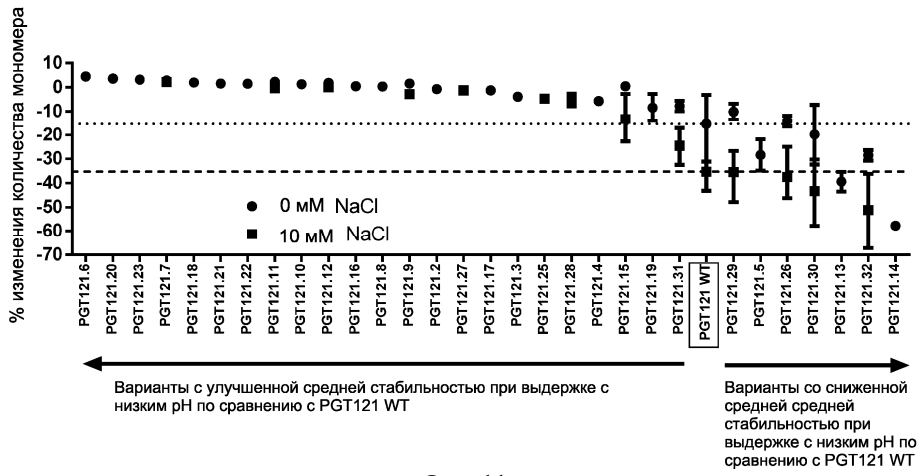
Антитела, связывающие рекомбинантный Env Val ВИЧ в трансфицированных клетках HEK293T



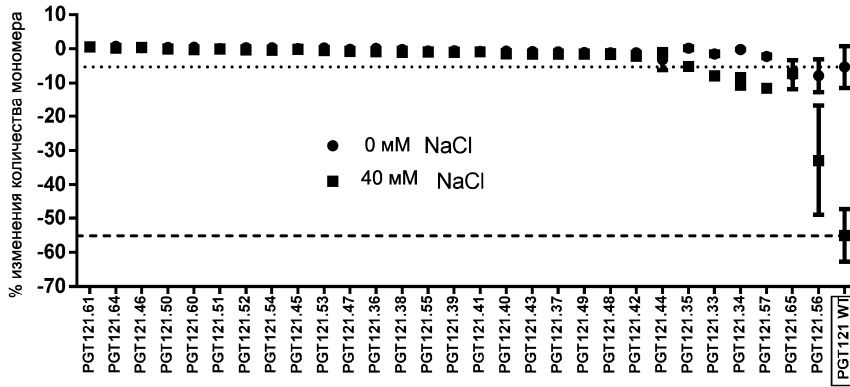
Фиг. 9



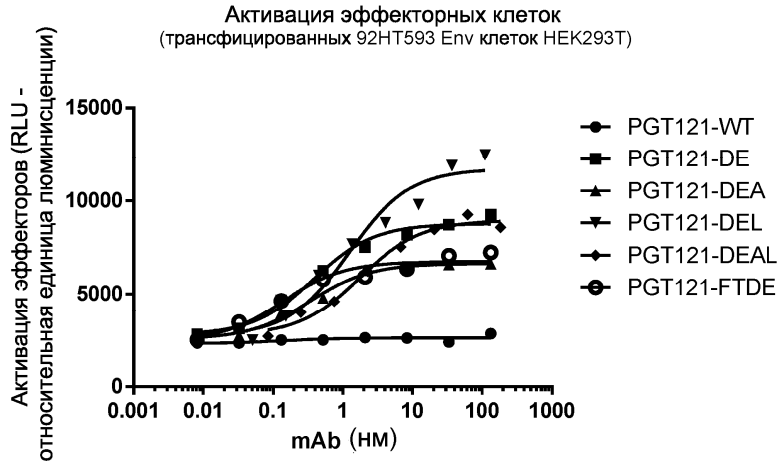
Фиг. 10



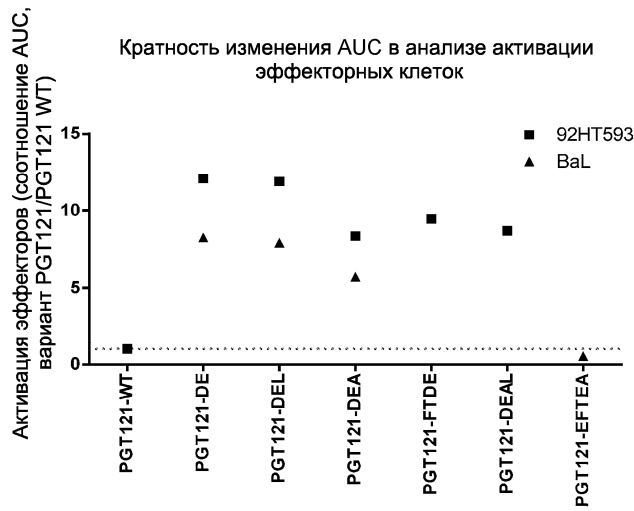
Фиг. 11



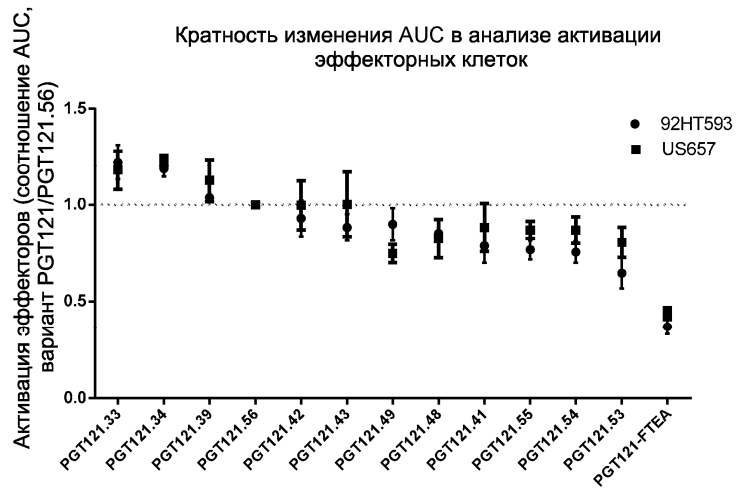
Фиг. 12



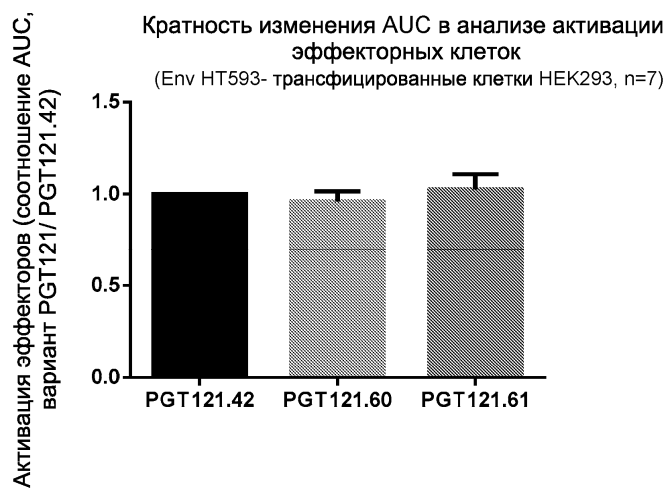
Фиг. 13



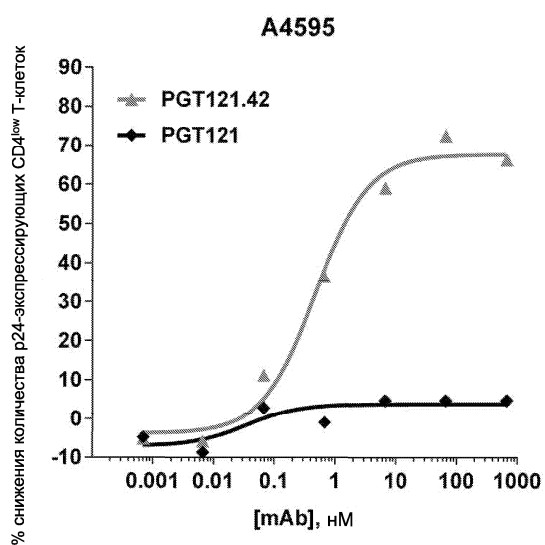
Фиг. 14



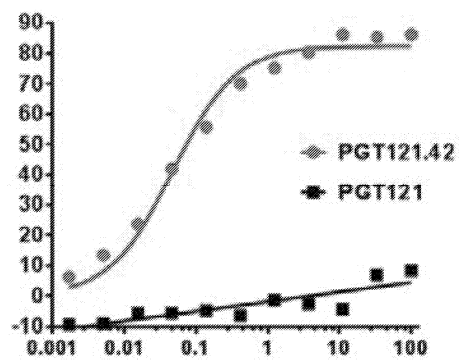
Фиг. 15



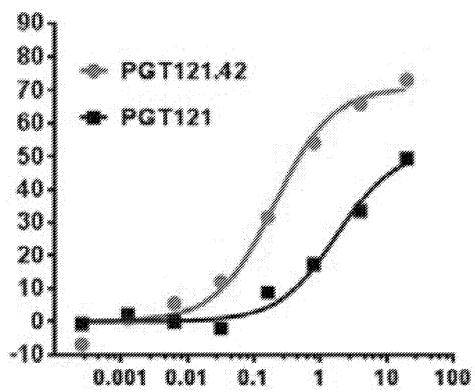
Фиг. 16



Фиг. 17

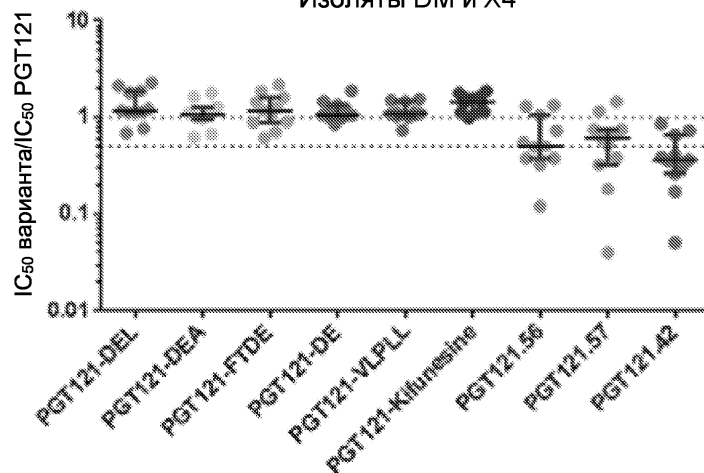


Фиг. 18А



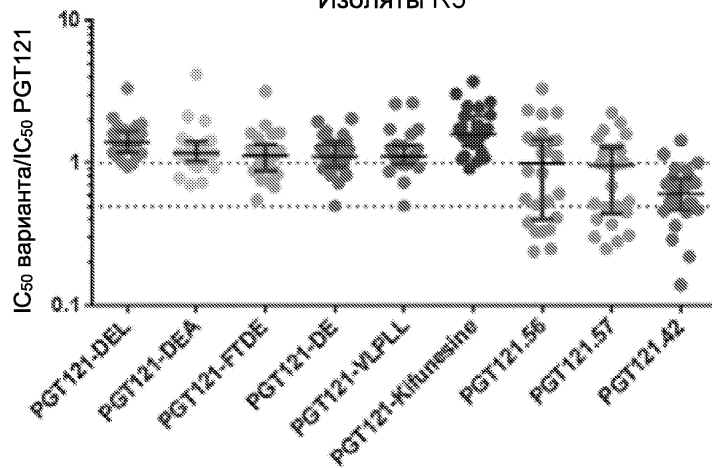
Фиг. 18В

Изоляты DM и X4

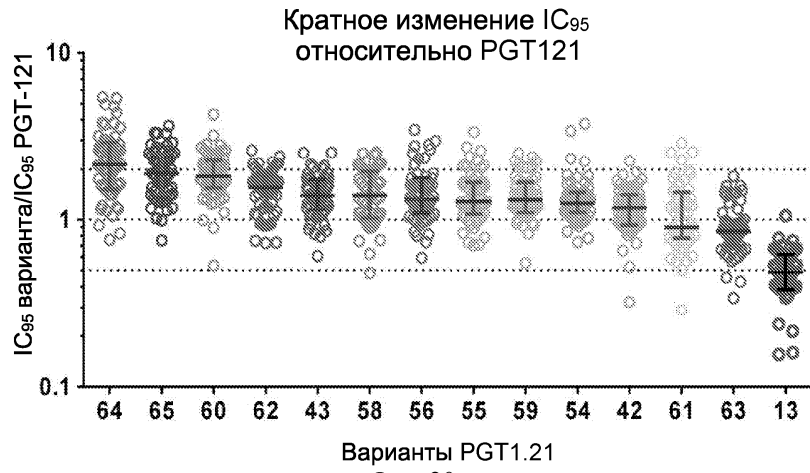


Фиг. 19А

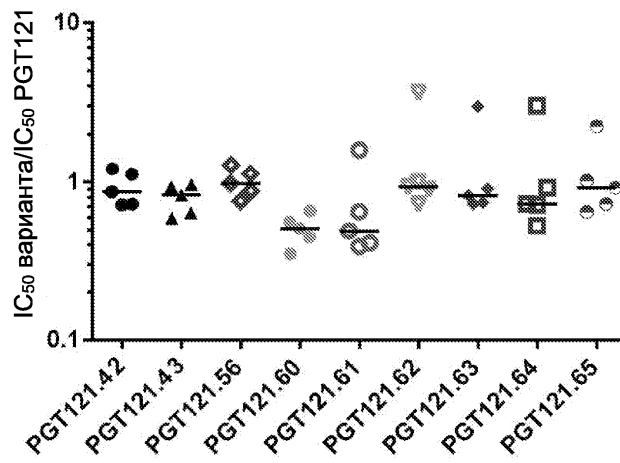
Изоляты R5



Фиг. 19В

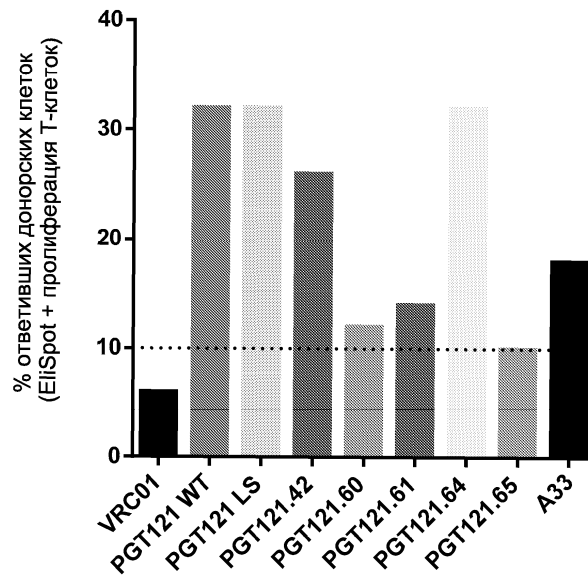


Фиг. 20



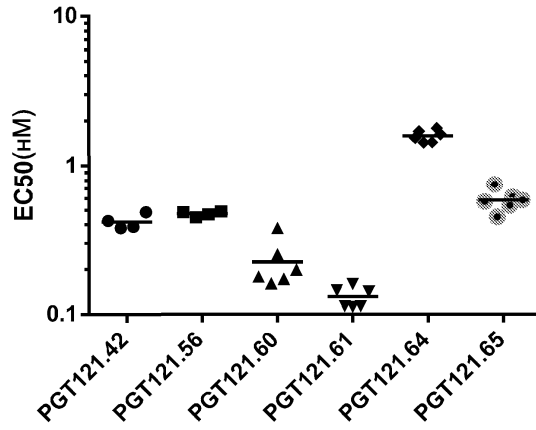
Фиг. 21

Анализ EpiScreen целевой молекулы
ex-vivo (50 доноров)



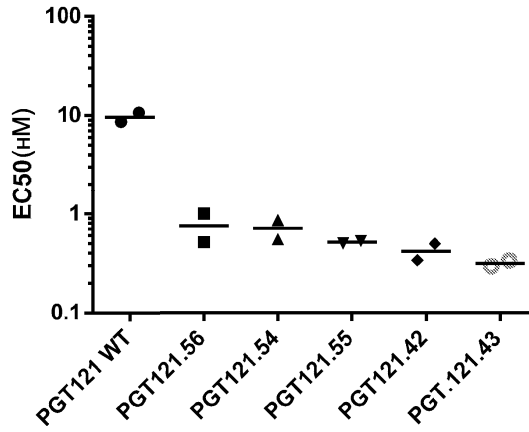
Фиг. 22

FcRn человека, ИФА

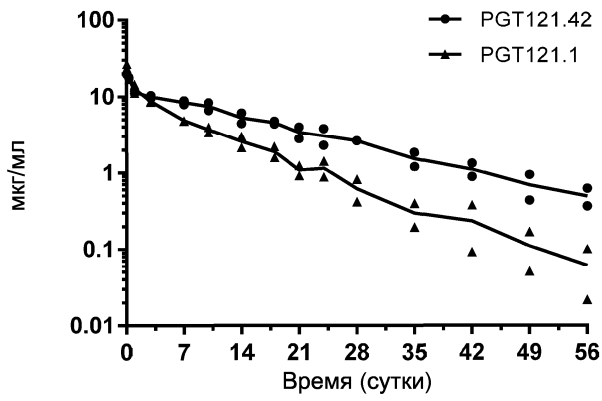


Фиг. 23А

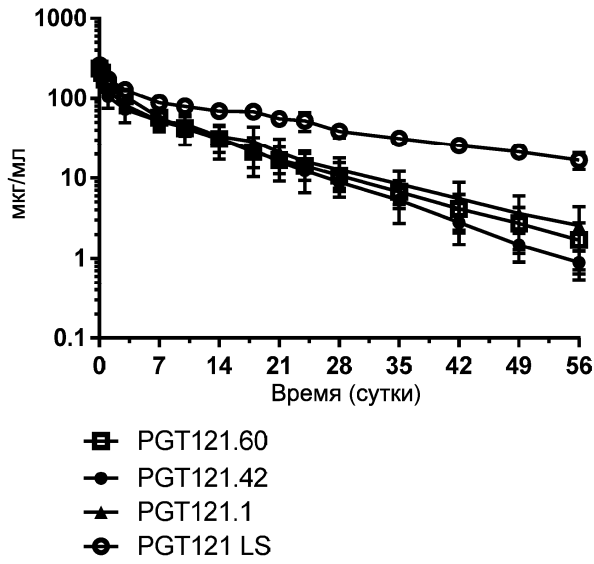
FcRn человека, ИФА



Фиг. 23В

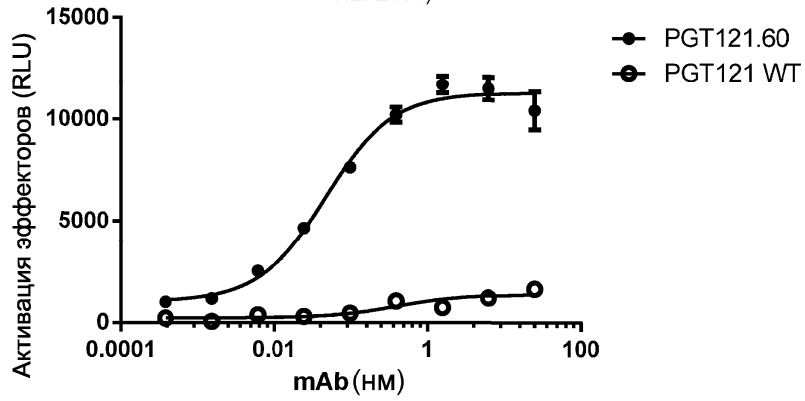


Фиг. 24



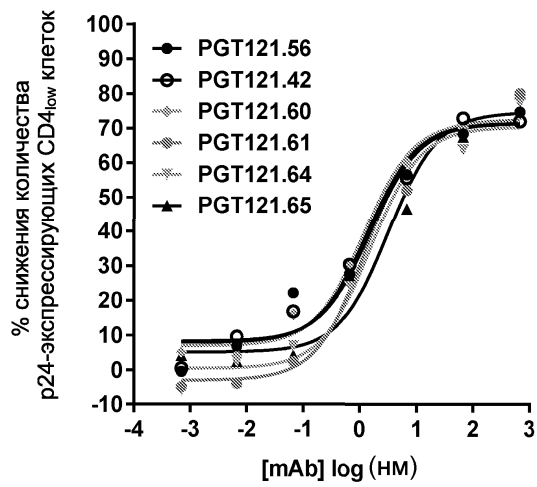
Фиг. 25

Активация эффекторных клеток
 (трансфицированных HT593 Env клеток
 HEK293Т)

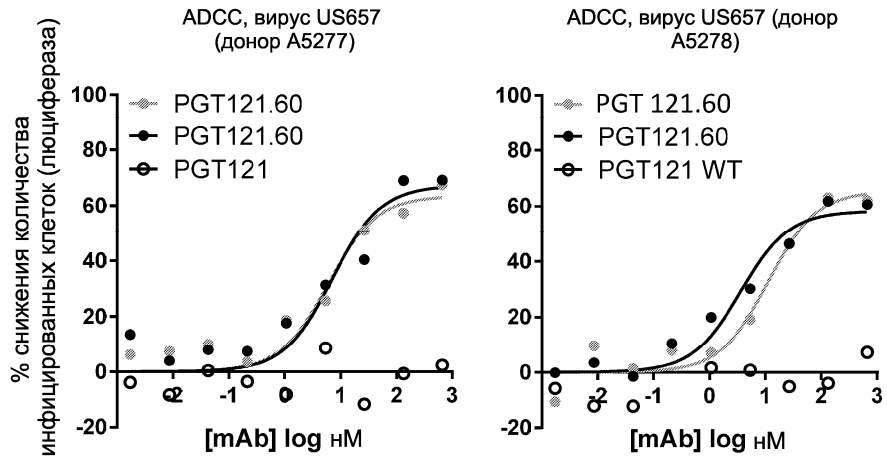


Фиг. 26

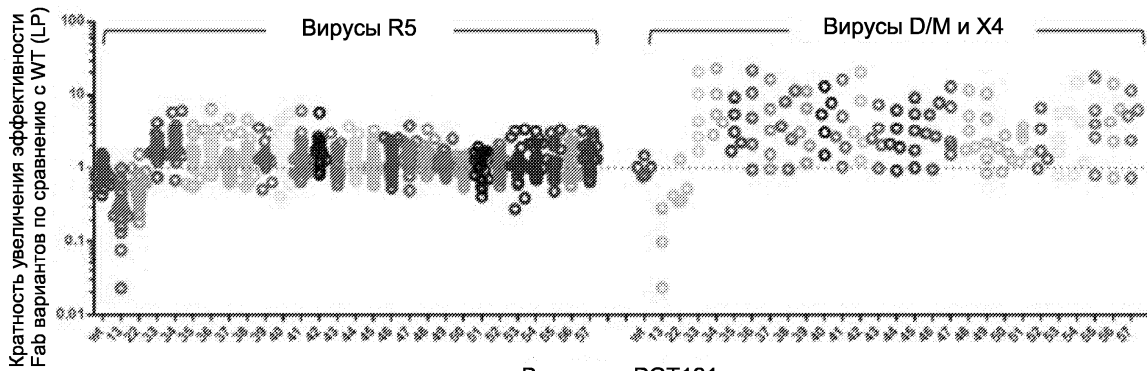
ADCC, вирус US657



Фиг. 27

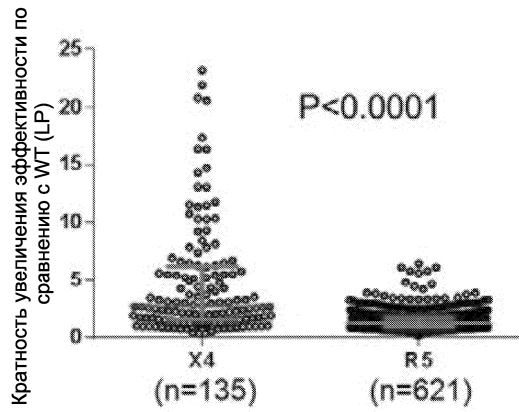


Фиг. 28



Варианты PGT121

Фиг. 29А



Фиг. 29В

